Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Dr. E. Schmidt

Studie zur Toxicität von 1,2-Dichloräthan

Hämatologische, klinisch-chemische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Klärung der Frühdiagnostik schwerer Intoxikationen. Der Einfluß von Heparin auf Letalität und Blutgerinnung nach akuten peroralen Intoxikationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Roland Deutschle

Wolf Dohse

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0038

Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Dr. E. Schmidt

Studie zur Toxicität von 1,2-Dichloräthan

Hämatologische, klinisch-chemische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Klärung der Frühdiagnostik schwerer Intoxikationen. Der Einfluß von Heparin auf Letalität und Blutgerinnung nach akuten peroralen Intoxikationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Roland Deutschle

Wolf Dohse

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. H. Reinauer

Referent
gez.: Prof. Dr. U. Göbel

Korreferent
gez.: Prof. Dr. G. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Zur Toxicität von 1,2-Dichloräthan	1
1.2.	Medizinische Bedeutung	1
1.3.	Metabolismus	2
1.4.	Klinische Symptomatik der Intoxikation beim Menschen	3
1.5.	Laborbefunde post intoxicationem	4
1.6.	Angaben zur Toxicität beim Hund	5
2.	Problemstellung der eigenen experimentellen Untersuchungen	7
3.	Methodik	10
3.1.	Einteilung der Tierversuchsgruppen und Letalitätsangabe	10
3.2.	Versuchsaufbau	11
3.3.	Bestimmungsmethoden	12
4.	Ergebnisse	14
4.1.	Klinische Befunde	14
4.2.	Klinische Chemie und Hämatologie	23
4.3.	Gerinnungsbefunde	49
4.4.	Pathologisch-anatomische Befunde	76
4.5.	Vergleich der mit Heparin behandelten Gruppe C mit den Kontrollgruppen A und B	80
5.	Diskussion	83
5.1.	Klinische Symptomatik	83
5.2.	Nicht die Gerinnung betreffende Parameter	83
5.3.	Hypothesen zur Entstehung der Verbrauchskoagulopathie bei 1,2-Dichloräthanvergiftungen	86
5.4.	Die Gerinnung betreffende Parameter	89
6.	Statistik	93
7.	Zusammenfassung	97
8.	Literaturverzeichnis	100

1. Einleitung

1.1. Zur Toxicität von 1,2-Dichloräthan

Das in dieser Arbeit verwendete 1,2-Dichloräthan gehört zu den halogenierten Kohlenwasserstoffen, die heute vielfach in Industrie, Gewerbe und Haushalt benutzt werden. Für sie besteht eine Fülle von Anwendungsmöglichkeiten, etwa als Lösungsmittel, Insektizide, Nematizide, Treibgas für Aerosole, Fleckenwasser und Abbeizmittel (5, 7, 21, 34, 39, 64).
Die halogenierten Kohlenwasserstoffe sind sehr giftig und führen zu akuten oder chronischen Vergiftungen. Inhalationsintoxikationen ereignen sich hauptsächlich in Industrie und Gewerbe (8, 39, 61, 64, 99), während orale Vergiftungen meist im Haushalt vorkommen (17, 31, 34, 36, 47, 58, 75, 80, 93, 96). Der oralen Intoxikation bei Erwachsenen liegt vornehmlich eine suizidale Absicht zugrunde, während sie bei Kindern akzidentell ist.
Das 1,2-Dichloräthan entspricht in seiner Toxicität der des Tetrachlorkohlenstoffs und gehört zur Gefahrenklasse I der organischen Lösungsmittel (75).

1.2. Medizinische Bedeutung

1,2-Dichloräthan erlangt schon bald nach seiner synthetischen Herstellung im Jahre 1795 medizinische Bedeutung.
Es findet zum ersten Mal 1848 als Narkotikum Verwendung, man verläßt es aber 1910 wieder wegen seiner geringen narkotischen Breite und der beobachteten Corneatrübungen.
Im Jahre 1879 wird es als Hauteinreibemittel, Gesichtswasser und Antirheumatikum empfohlen. Weiterhin gebraucht man es als Grobdesinfektionsmittel (38) und Anthelmintikum (100). Heute findet es noch als Antirheumatikum in Präparaten wie Marament^{R}, Mikanil^{R} u. a. Verwendung.

1.3. Metabolismus

Der Metabolismus des 1,2-Dichloräthans ist insgesamt gesehen fraglich und nach H o f m a n n und B i r n s t i e l nur in einigen Schritten bekannt (28, 35).
H u e p e r und S m i t h vermuten, daß das 1,2-Dichloräthan zu Oxalsäure metabolisiert wird (36). Dieser Abbauweg könnte über eine oxidative Dechlorierung verlaufen, wie sie bei dem Metabolismus des Tetrachlorkohlenstoffs erwiesen ist (29) und für andere halogenierte Kohlenwasserstoffe vermutet wird (23, 33).

Schematische Darstellung der enzymatischen Dechlorierung von 1,2-Dichloräthan:

$Cl - CH_2 - CH_2 - Cl$ --- $Cl - CH_2 - CH_2 - OH$
2 - Chloräthanol
--- $Cl - CH_2 - COOH$
Monochloressigsäure
--- $HO - CH_2 - COOH$
Glykolsäure
--- $HOOC - COOH$
Oxalsäure

Diese oxidative Dechlorierung nimmt man auch beim 1,2-Dichloräthan an, weil Verbindungen mit einfach chloriertem Kohlenstoff einem solchen Abbauweg besonders leicht zugänglich sind (98). H o f m a n n und B i r n s t i e l (35) finden bei der Untersuchung der Serumelektrolyte nach einmaliger peroraler Gabe subletaler 1,2-Dichloräthandosen bei der Ratte, neben einer Abnahme des Kaliums und des Calciums, einen Anstieg des Natriums und des Serumchlorids. Diese Elektrolytverschiebungen sind statistisch signifikant und vorübergehender Natur. Schließt man andere Chloridquellen aus, so könnte also das vermehrt auftretende Chlorid der enzymatischen Dechlorierung von 1,2-Dichloräthan entstammen. Bei der schrittweisen Abspaltung von Chlor und gleichzeitiger Oxidation entstünden zunächst 2 - Chloräthanol und anschließend Monochloressigsäure.

Diese beiden Verbindungen besitzen eine relativ hohe Toxicität, da nach den Versuchen von H o f m a n n und B i r n s t i e l bei 6-stündiger Inhalation von 500 ppm bei der Ratte etwa eine 1,2-Dichloräthanmenge von 450 mg/kg zur pulmonalen Resorption gelangt und aus dieser Dichloräthanmenge ca. 430 mg Monochloressigsäure pro kg Körpergewicht intermediär gebildet werden könnten. Diese Menge würde etwa der 5 - 6-fachen peroralen LD_{50} entsprechen. Die oxidative Dechlorierung von 1,2-Dichloräthan zu Monochloressigsäure könnte also seine gegenüber 1,1-Dichloräthan höhere Toxicität zwanglos erklären. Der weitere Abbau am zweiten Kohlenstoffatom würde dann zum Endmetaboliten Oxalsäure bzw. Calciumoxalat führen, und die festgestellte signifikante Erniederung des Serum-Calciums könnte durchaus für einen solchen Modus sprechen.

1.4. Klinische Symptomatik der Intoxikation beim Menschen

1,2-Dichloräthan ruft auf der Haut leichtes Brennen, Anästhesie und Hyperämie, bisweilen auch heftige lokale Reizungen hervor.
In den Luftwegen verursacht das 1,2-Dichloräthan Brennen und gelegentlich Hustenreiz und später, in Abhängigkeit von aufgenommener Menge und Konzentration, in der Regel Übelkeit, Kopfschmerzen, starkes Erbrechen, Durchfälle, Müdigkeit, unsicheren Gang, eigenartige Rauscherscheinungen und Narkose.
Bei akuter oraler Vergiftung besteht eine ähnliche Symptomatik wie nach einer akuten Inhalationsvergiftung.
Zu betonen ist, daß die Intoxikationssymptomatik zweiphasig verläuft, und zwischen den beiden Phasen ein symptomarmes bzw. symptomfreies Intervall liegt.
Die Symptomatik umfaßt einmal die Reaktionen am Nervensystem, wie Erregung, Rausch, Narkose, dabei Cyanose der Schleimhäute und Blässe der Haut, zum anderen die abdominalen Wirkungen. Hierunter sind als Zeichen der Gastroenteritis Brechdurchfall (Blut im Stuhl), als Symptome

der Leberparenchymschädigung Leberschwellung, Vermehrung des Serumbilirubins, Urobilinurie und Urobilinogenurie bei pathologisch veränderter Alkohol- und Galaktosebelastung und als Zeichen der Nierenschädigung Oligurie, Zylindrurie, Albuminurie und vorübergehende Retention von Stickstoffsubstanzen zu verstehen. Bald stellen sich in vielen Fällen Harn- und Stuhldrang (sine effectu) sowie abdominale Koliken ein. Klinisch werden ferner Temperaturerhöhung und Leukozytose, Lungenemphysem mit Emphysembronchitis registriert. Die Wirkung auf das Herz ist bei 1,2-Dichloräthan geringer als bei Chloroform. Tachykardie tritt häufiger auf. Gelegentliche Arrhythmien, Extrasystolen und Hypotonie sind offenbar toxogener Natur.
Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß bei der akuten Einwirkung von 1,2-Dichloräthan nach den initialen bedrohlichen Erscheinungen ein symptomarmes Intervall einsetzt, für dessen Dauer die Zeitangaben zwischen 5 und 25 Stunden schwanken. In diesem Stadium sind die Patienten sensorisch klar und klagen höchstens über Durstgefühl und Schweregefühl in den Gliedern.
Als unmittelbare Todesursache der 1,2-Dichloräthanintoxikation kommen in Betracht: Leberkoma, Anurie mit nachfolgender Urämie, Kreislaufkollaps oder Atemlähmung. Oft wirken mehrere dieser Anlässe gemeinsam.
Neben dieser auf fast alle Organe verteilten Symptomatik gibt es auch auf bestimmte Organe beschränkte Verlaufsformen, wie eine kardiale oder zentralnervöse Verlaufsform (17, 32, 61, 93, 96).

1.5. Laborbefunde post intoxicationem

Im Verlauf der Intoxikation beschreiben mehrere Autoren (58, 85) bei zwei Patienten einen extremen Abfall der Thrombozyten, der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und XIII, sowie eine vollständige Defibrinierung.
Weiterhin werden ein Anstieg der Erythrozyten- und Leu-

kozytenzahlen, des Gesamtbilirubins, des Kochsalzes im Serum, des Reststickstoffes, der Leberenzyme GOT, GPT und LDH, eine Verminderung des Serumcholesterins und der Albuminkonzentration, das Auftreten einer extremen metabolischen Azidose, positiver Eiweißbefund mit pathologischem Sediment und ein positiver Urobilin- und Urobilinogenbefund beschrieben (6, 17, 93).

1.6. Angaben zur Toxicität beim Hund

1,2-Dichloräthan wirkt toxisch primär auf folgende Organsysteme: Leber, Niere, Herzmuskel, Gefäße, Nervensystem, Atmungsorgane, Verdauungstrakt und Haut (34).
Mehrere Autoren (4, 44, 100) machen unterschiedliche Angaben zu oralen Letalitätsdosen beim Hund (LD_{100} bzw. LD_{50}). Eine Erklärung für diese Dosisunterschiede kann in der Beobachtungsdauer, der Rasse und dem Alter der Tiere zu suchen sein.
W r i g h t und S c h a f f e r (100) stellen bei einer oralen Dosis von 3,7 ml 1,2-Dichloräthan pro kg Körpergewicht Erbrechen, Salivation und Inkoordination fest.
B a r s o u m und S a a d (4) machen in Experimenten am Hund eine Angabe zur oralen LD_{100} für 1,2-Dichloräthan mit 2,5 g/kg, die aber allgemein auch als zu hoch angesehen wird.
K i s t l e r und L u c k a r d t (44) beobachten bei ihren Versuchen mit 1,2-Dichloräthan am Hund bei oraler Applikation des Giftes mit Dosierungen von 0,5 ml/kg, 1 ml/kg, 1,5 ml/kg und 2 ml/kg eine annähernd gleichbleibende Symptomatik, bestehend aus Erregung, Hypersalivation und Inkoordination. Alle Tiere dieser Versuchsreihe überleben. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die Tiere kurze Zeit nach der Giftapplikation erbrochen haben. Somit kann man annehmen, daß nur eine geringe Menge von 1,2-Dichloräthan zur Resorption gelangt ist und daß bei nicht unmittelbar post intoxicationem eintretendem Erbrechen, die klinische Symptomatik stärker ausge-

prägt ist.
S t e w a r t (91) kann in Tierversuchen nachweisen, daß nach einer Stunde 37,7 % des Giftes resorbiert sind, und nach einer Arbeit von N e u m a n n (68) sind schon 1 - 3 Stunden nach Giftaufnahme 70 % des 1,2-Dichloräthans zellulär fixiert.

2. Problemstellung der eigenen experimentellen Untersuchungen

In den letzten Jahren werden wiederholt akute Vergiftungen mit 1,2-Dichloräthan im Kindesalter mitgeteilt (10, 34, 47, 75). Das von Kindern akzidentell oral aufgenommene 1,2-Dichloräthan ist in Substanzen enthalten, die im Haushalt als Rheuma-Einreibemittel, Fleckentferner, Rostschutzmittel und Polituren Verwendung finden.

Bei diesen Intoxikationen sind vor allem Kinder im Alter von 1 - 5 Jahren betroffen. Es genügt bereits ein Teelöffel 1,2-Dichloräthan, um das Vollbild der Vergiftung hervorzurufen.

Aufgrund der bisher veröffentlichten Kasuistiken und Übersichtsartikel aus der DDR ergibt sich eine Letalität von mehr als 25 %. Trotz eingreifender Maßnahmen, wie Dialyse oder Blutaustauschtransfusion (22, 34, 45, 68), ist die Eliminationsrate der halogenierten Kohlenwasserstoffe wegen der lipophilen Eigenschaften von 1,2-Dichloräthan niedrig. Daher stellt sich die Frage nach einem neuen Therapiekonzept.

Eine raschere und wirkungsvollere Elimination erreichen erstmals N i c a i s e und P e b a y - P e y r o u l a (69) durch Hyperventilation, da halogenierte Kohlenwasserstoffe leicht flüchtig sind. Seit 1972 wird die Hyperventilation mit einem 2-3-fachen des Atemminutenvolumens durchgeführt (72, 74). Um eine schwere Alkalose zu vermeiden, fügt man dabei der Atemluft 5 - 8 Volumen-Prozent Kohlendioxyd zu.

Zurückgreifend auf Berichte von Autoren, wie S c h ö n b o r n und Mitarbeiter (58) sowie M a r t i n und Mitarbeiter (85), die eine schwere Verbrauchskoagulopathie infolge letaler Intoxikation durch 1,2-Dichloräthan beschreiben, werden seit 1976 an der Universitätsklinik Düsseldorf die mit 1,2-Dichloräthan intoxikierten Kinder einer Hyperventilations- und Heparintherapie unterzogen. Dabei konnte die Letalität nach Angaben von P o t h m a n n und Mitarbeitern (74) sowie

P e t r i c h und Mitarbeitern (72) auf 10,5 % reduziert werden.
Die Antikoagulation mit Heparin als Teil des Therapiekonzepts soll hier auf seine Effektivität hin untersucht werden.
Für die Effektivitätsprüfung werden Beagles verwendet, weil sie einen Inzuchtstamm darstellen und bei ihnen die Haltung und die Blutentnahme gut möglich ist.
In einer Versuchsreihe mit diesen Tieren soll geklärt werden, wie sich bestimmte Gerinnungsparameter im Verlaufe der Intoxikation mit und ohne Heparinapplikation verhalten und ob diese zum gesamten Krankheitsbild korrelieren.
Es werden Veränderungen der Gerinnungsfaktoren I, II, V und VII, der Thrombinzeit (Antithrombin II), der Thrombincoagulasezeit, der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der Thromboplastinzeit (Quick) ermittelt.
Diese Parameter sind zu bestimmen, da zurückgreifend auf verschiedene Autoren (58, 87), eine Verbrauchskoagulopathie infolge 1,2-Dichloräthan-Intoxikation zu erwarten ist.
L a s c h und Mitarbeiter (53) geben an, daß während des Verlaufs einer experimentell durch Endotoxin ausgelösten Verbrauchskoagulopathie die Thrombozyten und die Faktoren I, II und V abfallen.
Da die 1,2-Dichloräthan-Intoxikation eine Leberparenchymschädigung hervorruft und die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI und XII ihren Syntheseort in der Leber haben, ist es sinnvoll, die Faktoren I, II, V und VII in die Untersuchungen aufzunehmen.
Die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thrombinzeit) ist insofern von Bedeutung, als bei einer Verbrauchskoagulopathie eine Hyperfibrinolyse mit der Bildung von hochmolekularen Fibrinogenspaltprodukten auftritt (27), die eine Verlängerung der Thrombinzeit bedingt.
Mit dem Quick-Wert erfaßt man das exogene Gerinnungssystem.

Die Bestimmung der partiellen Thrombinzeit (sie erfaßt in erster Linie die Faktoren VIII, IX und XI) wird wegen der zu erwartenden Verlängerung durch erhöhten Verbrauch an Faktor VIII bei einer Verbrauchskoagulopathie und durch die Anwesenheit von Fibrinogenspaltprodukten bei der Hyperfibrinolyse durchgeführt.
Die Thrombinkoagulasezeit ist verlängert bei Hyperfibrinolyse und Fibrinpolymerisationsstörungen. Deswegen wird sie in die Palette der Gerinnungsbestimmungen aufgenommen.

Da aus Obduktionsbefunden der hiesigen Pathologie und aus zahlreichen Literaturbeiträgen (34, 39, 58) bekannt ist, daß Schäden der Leber, der Niere und des Herzens, der Gefäße, des zentralen Nervensystems, Veränderungen der Luftwege und des Magen-Darm-Traktes auftreten, wird die Palette der Parameter um hämatologische Bestimmungen erweitert.
Es ist sinnvoll, die Erythrozytenzahl, das Hämoglobin, den Hämatokrit und das Mittlere corpusculäre Volumen zu ermitteln, da bei der 1,2-Dichloräthanvergiftung Schock, direkte Schädigungen von Zellen und Hämolyse beschrieben werden (11, 29, 73, 79).
Wegen beschriebener Leberparenchymschäden ist es notwendig,die Leberenzyme (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Laktatdehydrogenase) und das Bilirubin auf zu erwartende Veränderungen hin zu untersuchen (73).
Die Leukozytenzählung soll auf eine unspezifische Reaktion infolge einer Noxe hinweisen.
Beschriebene Nierenschädigungen lassen die Bestimmung der Parameter Natrium, Kalium und Harnstoff-N zweckmäßig erscheinen. Auch hier ist es das Ziel, Korrelationen zum Verlauf der Intoxikation zu erkennen. Ebenso soll untersucht werden, welche Bedeutung der Behandlung mit Heparin als Teil der angewandten Kombinationstherapie, bestehend aus Hyperventilation und Antikoagulation, zukommt.

3. Methodik

3.1. Einteilung der Tierversuchsgruppen und Letalitätsangabe

Bei der Dosisermittlung für die Tierexperimente in der vorliegenden Arbeit müssen die oben genannten Tatsachen Berücksichtigung finden. Um sicher zu sein, daß die applizierte Giftmenge auch zur Resorption gelangt, erfolgt die Giftgabe über eine Magensonde. Weiterhin soll das klinische Erscheinungsbild der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation voll ausgeprägt sein, um eine gegebenenfalls effektive Heparintherapie den Verläufen, die ohne Heparintherapie letal enden, gegenüberstellen zu können.

In Vorversuchen erweist sich eine Giftdosis von 0,5 ml/kg als geeignet und wird als hohe Dosis einer niedrigen von 0,3 ml/kg gegenübergestellt. Die niedrige Dosis dient dazu, einen längeren Beobachtungszeitraum zu erhalten.

Es werden drei Gruppen von Beagle-Hunden zusammengestellt, bestehend aus je 4 Tieren:

Gruppe A erhält 0,3 ml 1,2-Dichloräthan/kg
Gruppe B erhält 0,5 ml 1,2-Dichloräthan/kg
Gruppe C erhält 0,5 ml 1,2-Dichloräthan/kg und Heparintherapie

Die Gruppe A ist vorgesehen als Kontrollgruppe mit niedriger Giftdosis. Dennoch versterben von dieser Gruppe 2 Tiere innerhalb von 24 Stunden.

Die Tiere der Gruppe B dienen als Kontrollgruppe mit hoher Giftdosis und versterben alle innerhalb von 2 Tagen.

Die Gruppe C stellt die Therapiegruppe dar, von der kein Tier verstirbt.

3.2. Versuchsaufbau

Als Versuchstiere werden Beagle-Hunde im Alter von ca. einem Jahr verwendet. Die Tiere haben ein durchschnittliches Gewicht von 14,5 kg. Vor Versuchsbeginn findet eine veterinärmedizinische Untersuchung statt. Die Hunde bekommen während des Zwingeraufenthaltes Trockenfutter (Frolic) und Wasser in festgesetzten Mengen und zu festgesetzten Zeiten. Der Ernährungs- und Gesundheitszustand sind bei Versuchsbeginn klinisch unauffällig. Direkt bei Versuchsbeginn wird die Temperatur rektal gemessen und die Atemfrequenz bestimmt. Die Tiere werden mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,02 g Thiogenal für Tiere pro kg Körpergewicht intravenös narkotisiert. Darauf wird in Höhe der Vena Jugularis externa ein Hautschnitt angelegt, die Vene freipräpariert und ein steriler Katheter eingeführt, fixiert und anschließend eine Hautnaht angelegt. Vor der Intoxikation erfolgt die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangswerte. Danach wird eine Magensonde gelegt und über diese das 1,2-Dichloräthan verabreicht. Anschließend werden die Tiere in einer Hängevorrichtung ("Sling frame Assembly" der Firma Alice King Chathan Medical Arts) in ihrer Bewegungsfreiheit so eingeschränkt, daß die Durchführung der Versuche gewährleistet ist. Um einer Aspiration vorzubeugen, ist es möglich, das Gerät nach vorn unten zu neigen.
Den Tieren der Therapiegruppe wird eine Stunde post intoxicationem Heparin appliziert. Die Heparinapplikation erfolgt durch Perfusion von 500 E Heparin/kg/die, welches mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein solches Volumen aufgefüllt wird, daß bei vorgewählter Perfusorstellung eine Perfusionsdauer von 24 Stunden gewährleistet ist.
Alle Tiere erhalten als Flüssigkeitsersatz eine blutisotonische, pyrogenfreie 5 %-Glukoselösung, welche mit 70 ml/kg/die dosiert und über einen Perfusionsschlauch appliziert wird.
Da durch die 1,2-Dichloräthanintoxikation eine erheb-

liche motorische Unruhe der Tiere im Initialstadium eintritt, werden diese mit Valium (Dosis nach Bedarf), ebenfalls über einen Perfusor verabreicht, sediert.
Die Messung der Temperatur und der Atemfrequenz erfolgt in zweistündigem Abstand.
Bei der Blutentnahme besteht für alle Tiere ein festes Schema:

Vor der Intoxikation
6 Stunden nach der Intoxikation
12 Stunden nach der Intoxikation
24 Stunden nach der Intoxikation
48 Stunden nach der Intoxikation
72 Stunden nach der Intoxikation
96 Stunden nach der Intoxikation

Zusätzliche Blutentnahmen erfolgen, wenn es der klinische Aspekt als sinnvoll erscheinen läßt. Eine Blutentnahme erfordert ca. 20 ml Vollblut, davon sind 5 ml mit Natriumcitrat 1 : 10 verdünnt. Vor der eigentlichen Entnahme werden ca. 10 ml Blut mit einer Spritze, die mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist, entnommen und nach der Hauptentnahme wieder reinjiziert. Die Reinjektion dient zum Volumenausgleich und zur Aufrechterhaltung der Katheterdurchgängigkeit.

3.3. Bestimmungsmethoden

Zur Untersuchung des Blutbildes wird Blut venös entnommen und in EDTA-Röhrchen ungerinnbar gemacht.
Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin, mittleres Zellvolumen der Erythrozyten und Leukozytenzahl werden elektronisch ermittelt unter Verwendung eines Coulter-Counter Modell ZF 6.
Die Thrombozyten werden nach F e i s s l y und L ü d i n lichtmikroskopisch gezählt (26).

Die Elektrolyte Natrium und Kalium werden flammenphotometrisch bestimmt (Immissionsspektrometer der Firma Ima).

Die Serumenzyme SGOT und SGPT und die Lactatdehydrogenase werden photometrisch unter Verwendung handelsüblicher Reagenzien bestimmt (24, 41, 84, 101).
Boehringer Best.-Nr. 124451, 124605, 124885

Die Bilirubinbestimmung erfolgt nach J e n d r a s s i k und G r o f (37).
Boehringer Best.-Nr. 15944

Die Harnstoff-Stickstoff-Bestimmung wird nach S c o t t und F a w c e t t ausgeführt (25).
Boehringer Best.-Nr. 15930

Bei den Gerinnungsuntersuchungen wird Zitratblut bei 624 g für 10 Minuten zentrifugiert und das Plasma abgehebert. Alle Bestimmungen werden nach der Häkchenmethode im Wasserbad bei 37° C durchgeführt:

Thromboplastinzeitbestimmung nach Q u i c k (78, 103)

Fibrinogenbestimmung nach C l a u s s (13)

Thrombincoagulasezeit nach S o u l i e r (89)

Thrombinzeit nach T r o b i s c h (95)

Partielle Thromboplastinzeit nach L a n g d e l l (76)

Bestimmung der Faktoren II, V, VII nach K a p p e l e r, K o l l e r und Q u i c k (40, 46, 77)

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Befunde

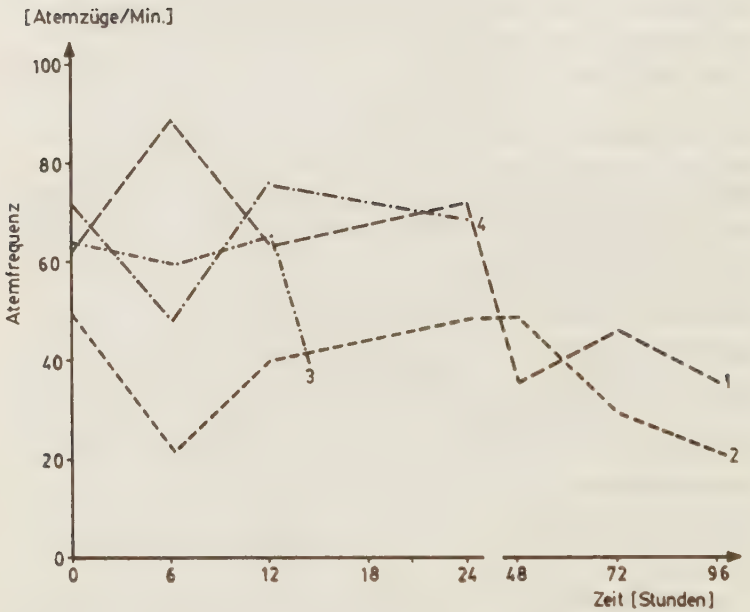

Abb. 1: Atemfrequenz der Gruppe A

Alle Kurven enden in einem terminalen Abfall, wobei jedoch bei den Tieren 2 und 4 bereits um die 6. Std. post intoxicationem ein starker Abfall der Atemfrequenz zu verzeichnen ist. Das Tier 1 weist im Gegensatz zu allen anderen einen initialen Anstieg der Verlaufskurve auf.

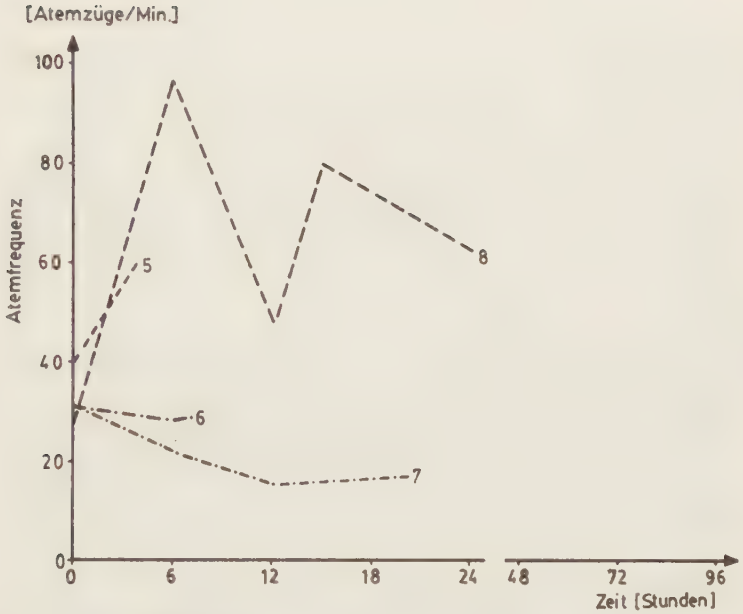

Abb. 2: Atemfrequenz der Gruppe B

Alle Kurven zeigen einen differenten Verlauf, wobei Tier 8 eine ausgeprägte Tachypnoe um die 6. Std. post intoxicationem aufweist.

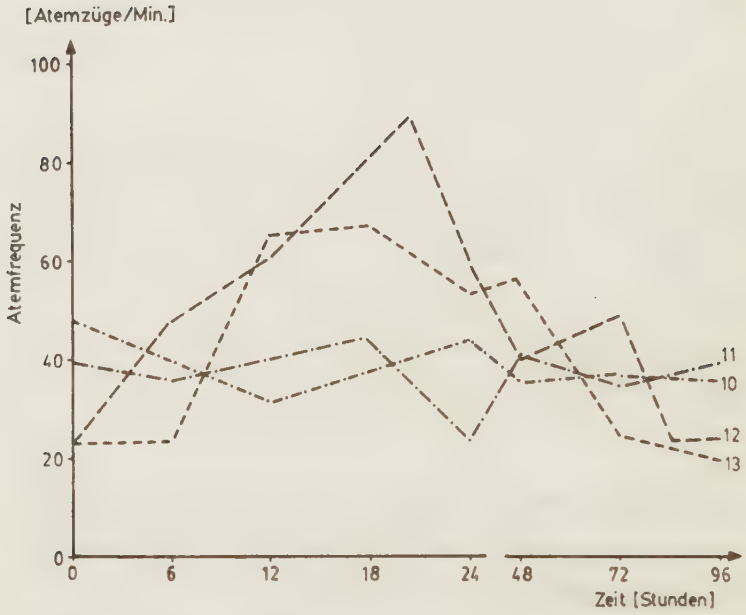

Abb. 3: Atemfrequenz der Gruppe C

Die Werte der Tiere 10 und 11 schwanken um den Ausgangswert, wobei Tier 11 bei 24 Std. post intoxicationem eine Atemdepression zeigt. Die Kurven der Tiere 9 und 12 weisen eine Tachypnoe um die 18. Std. post intoxicationem auf, um sich dann terminal wieder zu normalisieren.

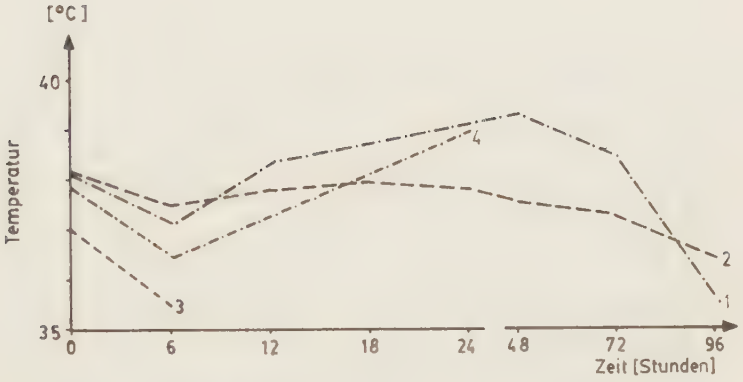

Abb. 4: Rektal gemessene Temperatur der Gruppe A

Bei allen Tieren ist ein Temperaturabfall um die 6. Std. post intoxicationem zu erkennen, der bei den Tieren 1 und 2 praeterminal in einen Temperaturanstieg übergeht. Dieser endet dann terminal in einem Abfall.

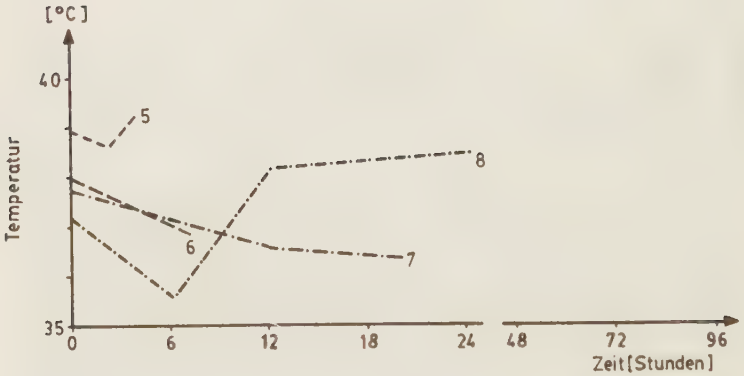

Abb. 5: Rektal gemessene Temperatur der Gruppe B
Die Kurven weisen einen initialen Abfall der Körpertemperatur auf, der terminal in einen Anstieg bei den Tieren 5 und 8 übergeht. Die Tiere 6 und 7 zeigen ein terminales Absinken.

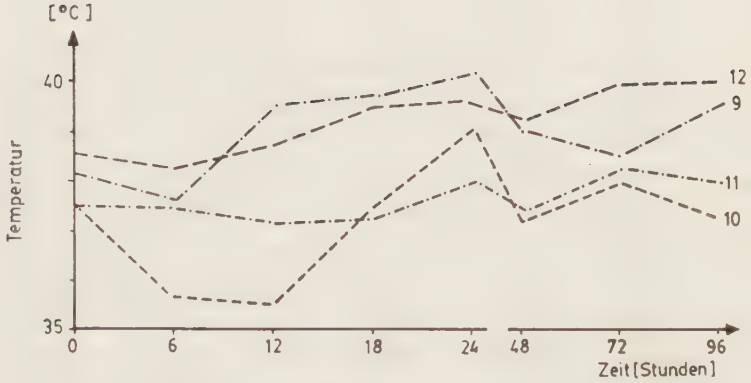

Abb. 6: Rektal gemessene Temperatur der Gruppe C

Gemeinsam ist allen Kurven, mit Ausnahme der des Hundes 11, ein initialer Temperaturabfall um die 6. Std. post intoxicationem. Es besteht ein praeterminaler Anstieg um die 24. Std. post intoxicationem. Die Verlaufskurven der Tiere 10 und 11 gehen terminal in einen Temperaturabfall über, während die der Tiere 9 und 12 einen Anstieg erkennen lassen.

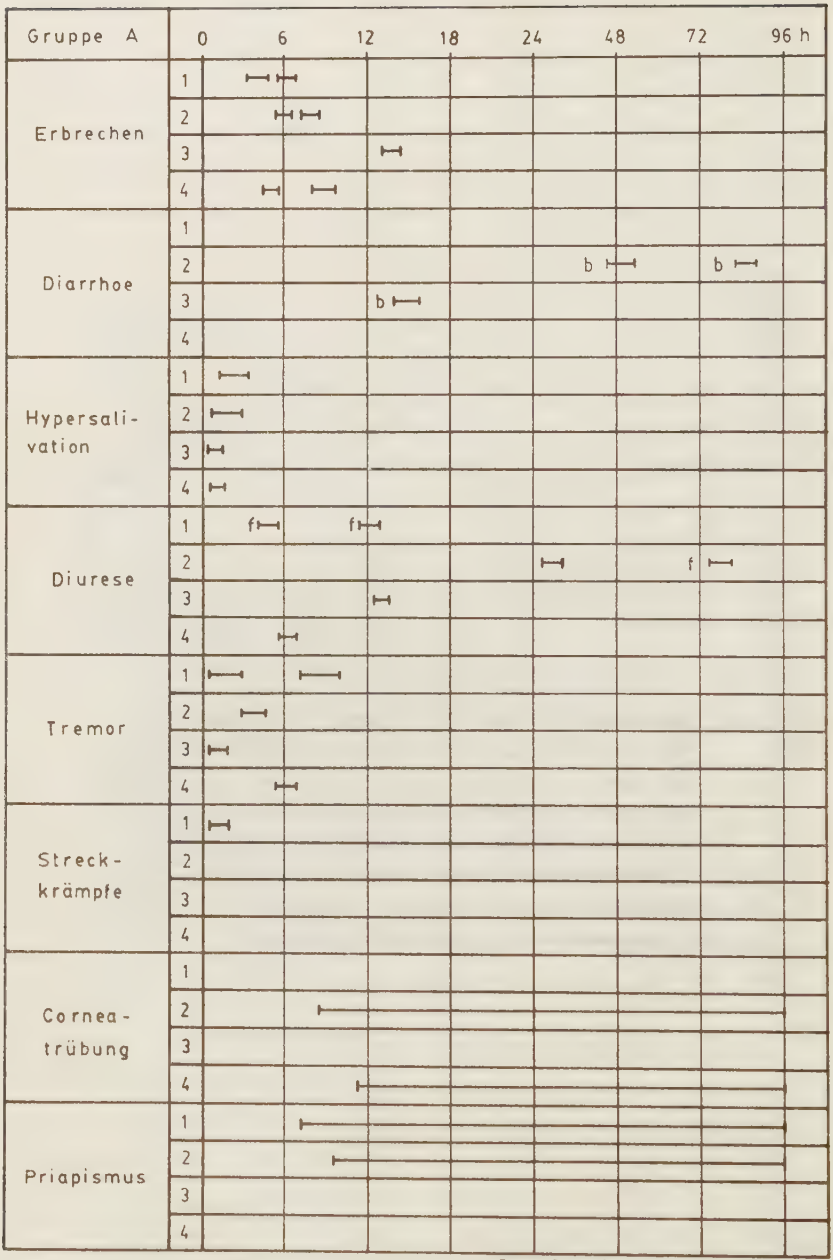

Abb. 7: Beobachtete klinische Symptomatik der Gruppe A

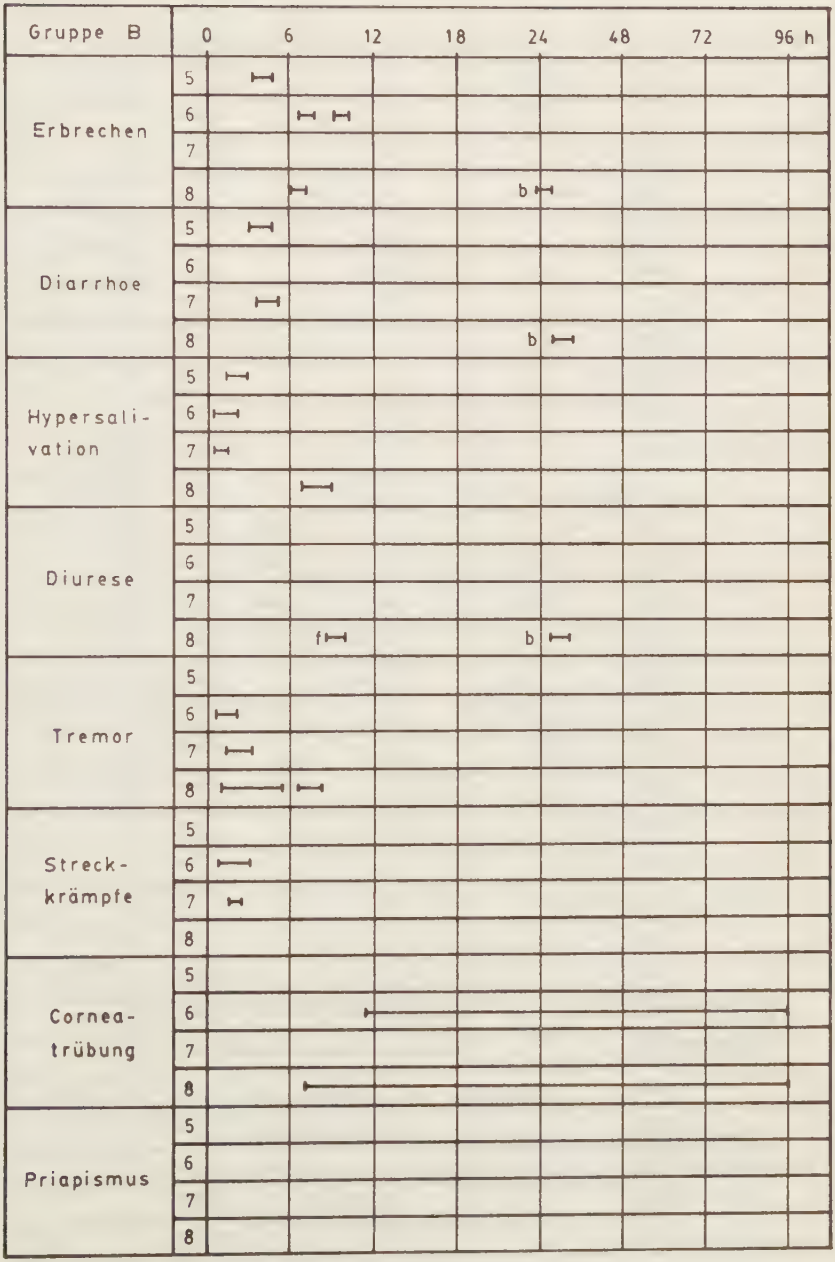

Abb. 8: Beobachtete klinische Symptomatik der Gruppe B

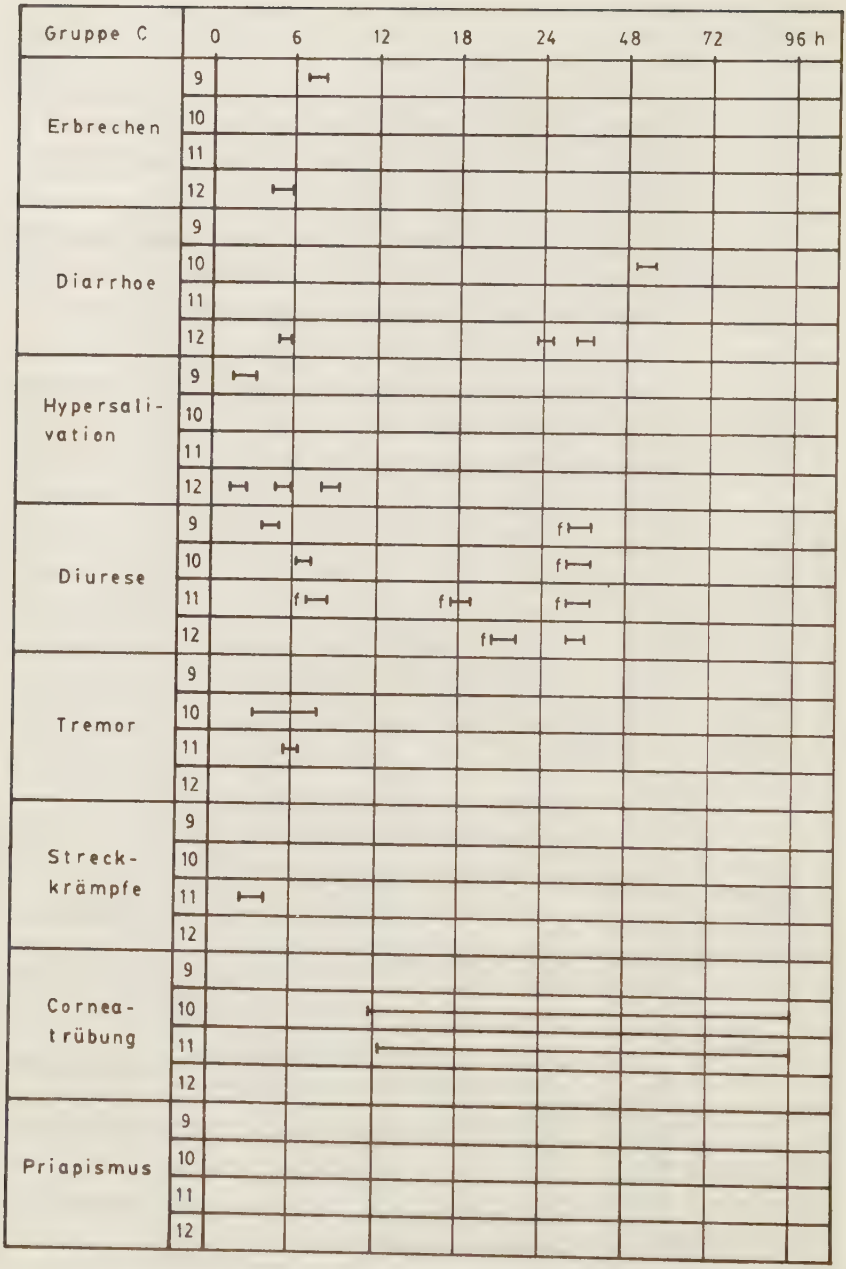

Abb. 9: Beobachtete klinische Symptomatik der Gruppe C

4.2. Klinische Chemie und Hämatologie

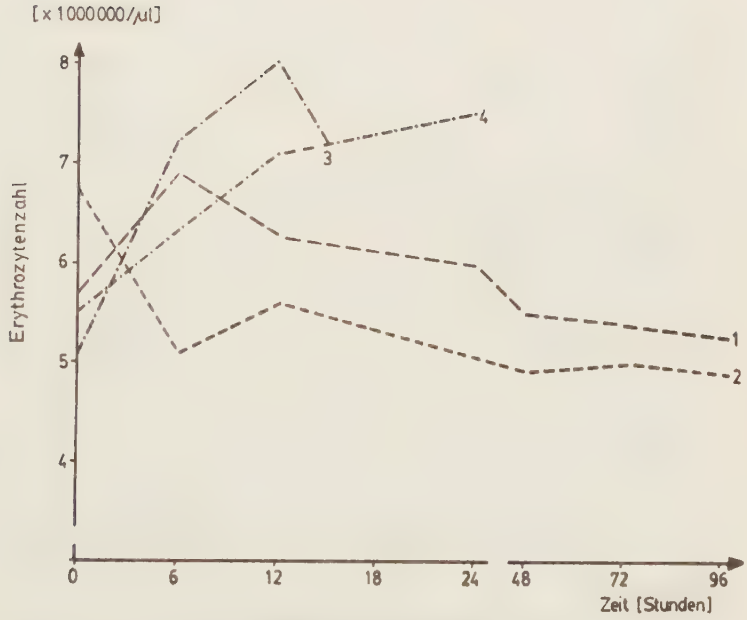

Abb. 10: Erythrozytenzahl der Gruppe A

Die Verlaufskurven aller Tiere, im Gegensatz zu Tier 2, zeigen einen initialen Anstieg der Erythrozytenzahl.

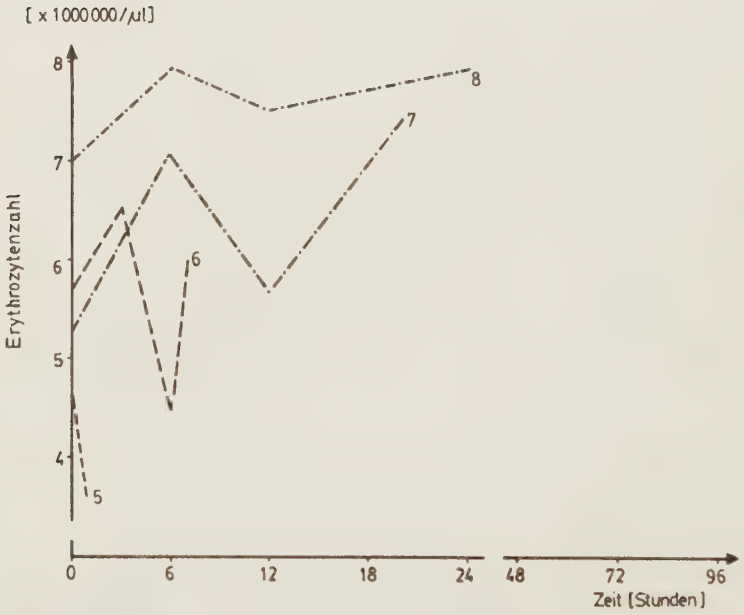

Abb. 11: Erythrozytenzahl der Gruppe B

Die Kurven zeigen einen initialen und terminalen Anstieg der Erythrozytenzahl, wobei der Gipfel ca. 6 Std. post intoxicationem liegt.

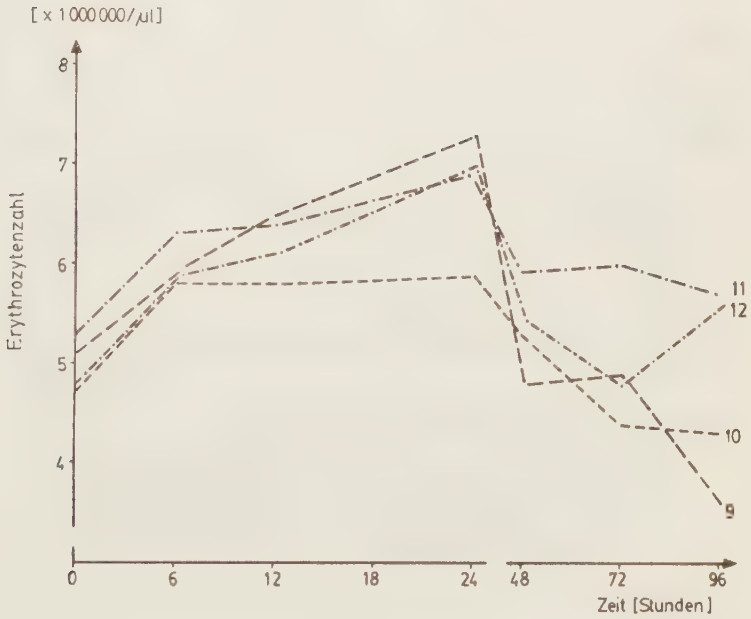

Abb. 12: Erythrozytenzahl der Gruppe C

Der Verlauf der Erythrozytenzahlen beginnt mit einem Anstieg. Ein Gipfel findet sich 24 Std. post intoxicationem. Im terminalen Verlauf ist ein genereller Abfall aller Kurven zu ersehen.

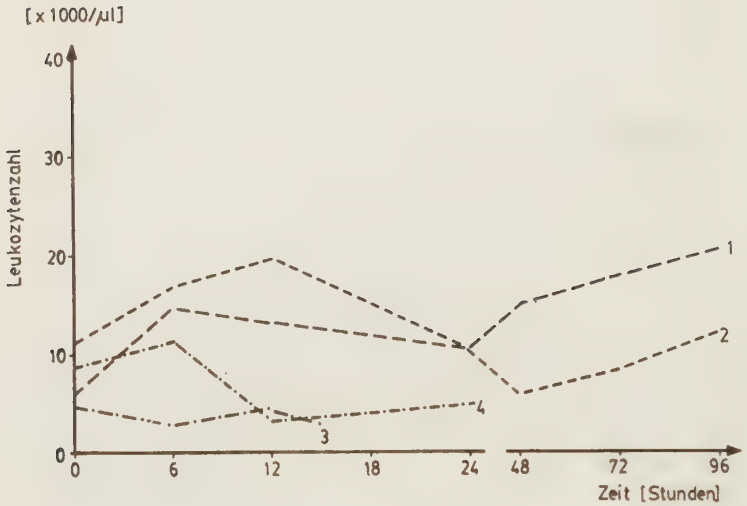

Abb. 13: Leukozytenzahl der Gruppe A

Die Leukozytenzahl dieser Gruppe zeigt, abgesehen von Tier 3, einen initialen Anstieg, einen intermittierenden Abfall sowie einen terminalen Anstieg.

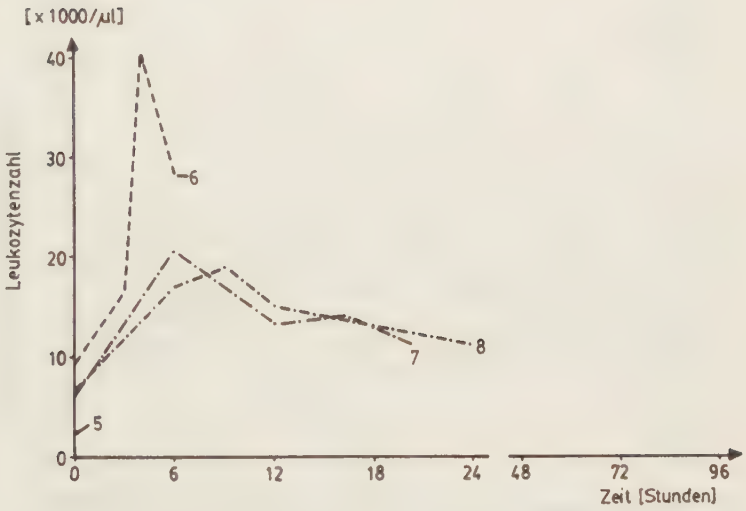

Abb. 14: Leukozytenzahl der Gruppe B

Die Leukozytenzahl steigt anfänglich an und fällt nach ca. 6 Std. post intoxicationem wieder ab.

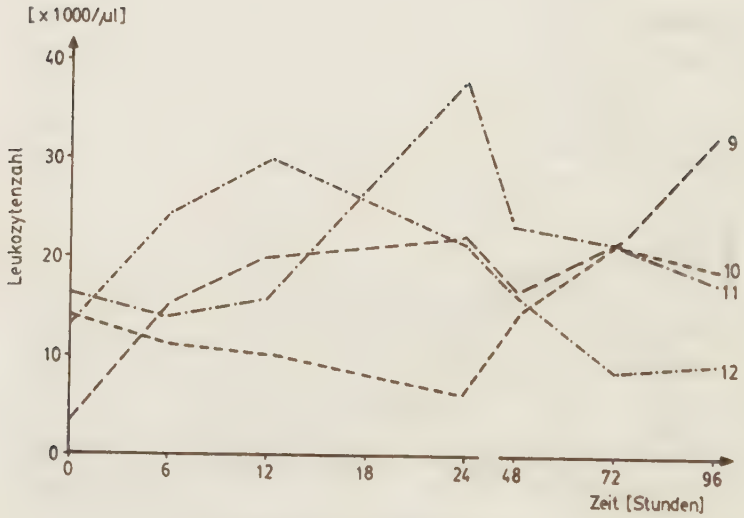

Abb. 15: Leukozytenzahl der Gruppe C

Die Leukozytenkurven der Tiere 10, 11 und 12 lassen einen initialen Anstieg erkennen, wobei die Gipfel bei der 12. bzw. 24. Std. post intoxicationem liegen. Die Leukozytenzahl des Tieres 9 zeigt eine anfängliche Verminderung und bei 24 Std. post intoxicationem einen starken Anstieg.

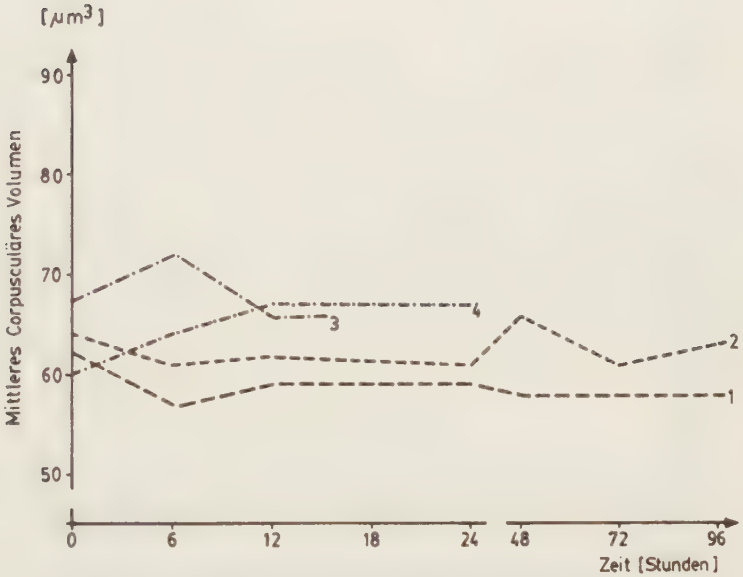

Abb. 16: Mittleres Corpusculäres Volumen der Gruppe A

Alle Kurven zeigen geringfügige von den Ausgangswerten abweichende Verläufe.

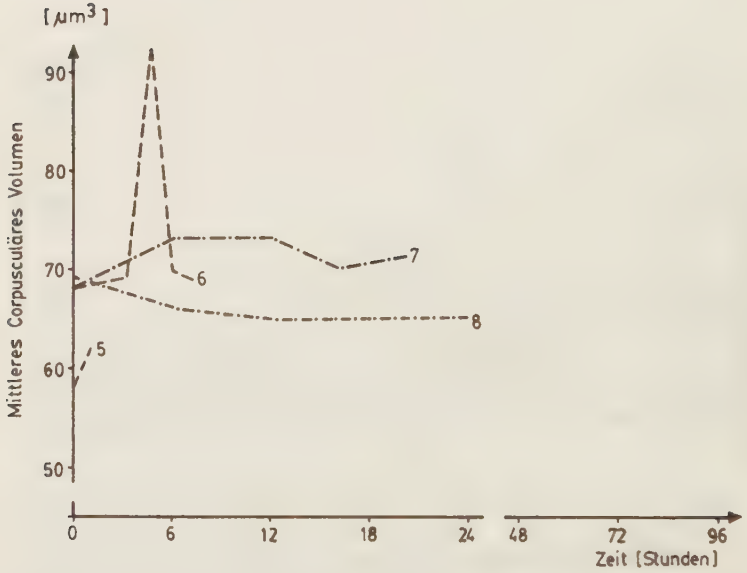

Abb. 17: Mittleres Corpusculäres Volumen der Gruppe B

Die Kurven der Tiere 5, 6 und 7 weisen einen initialen Anstieg auf, während der Kurvenverlauf des Tieres 8 weitgehend konstant bleibt.

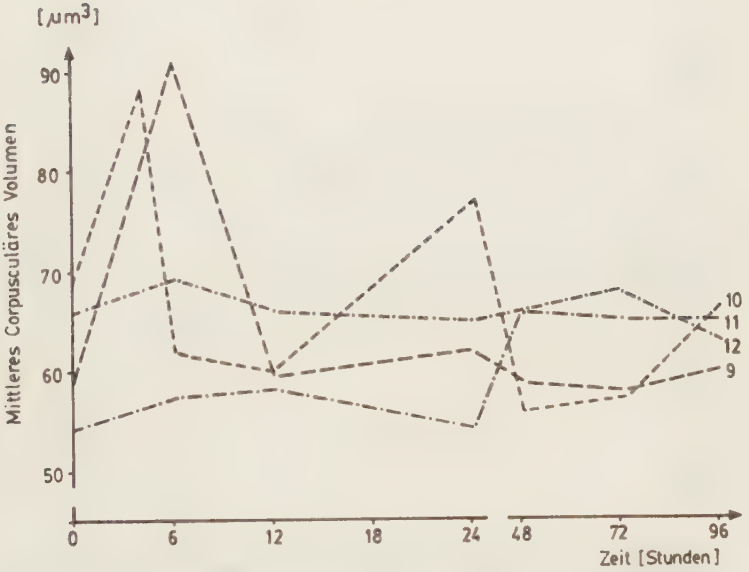

Abb. 18: Mittleres Corpusculäres Volumen der Gruppe C

Ein initialer Anstieg ist allen Kurven gemeinsam. Der weitere Verlauf variiert bei den einzelnen Kurven.

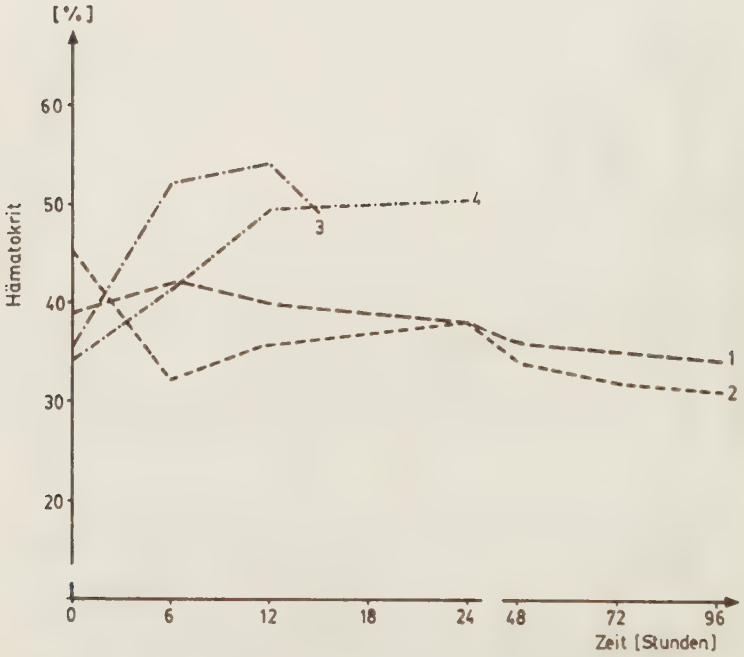

Abb. 19: Hämatokrit der Gruppe A

Die Verlaufskurven zeigen, mit Ausnahme der des Tieres 2, einen initialen Anstieg.

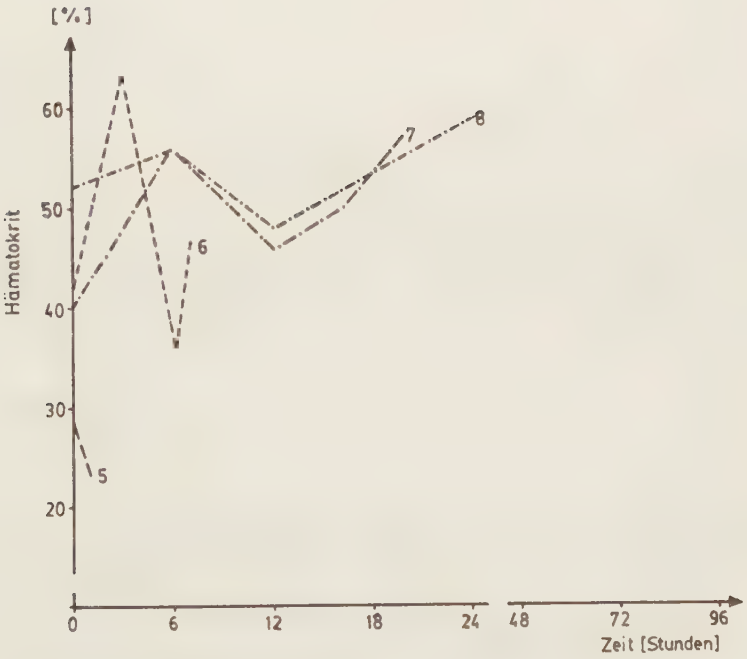

Abb. 20: Hämatokrit der Gruppe B

Bei dieser Gruppe ist ein initialer und terminaler Anstieg zu verzeichnen. Die Gipfel liegen um die 6. Std. post intoxicationem.

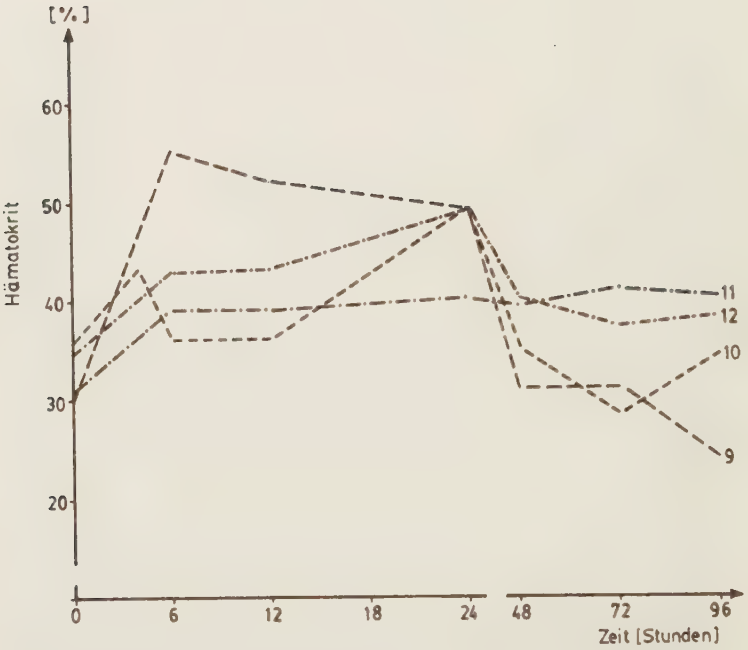

Abb. 21: Hämatokrit der Gruppe C

In der Gruppe C ist ein genereller initialer Anstieg und ein terminaler Abfall der Kurven zu erkennen. Die Gipfel liegen bei ca. 6 bzw. 24 Std. post intoxicationem.

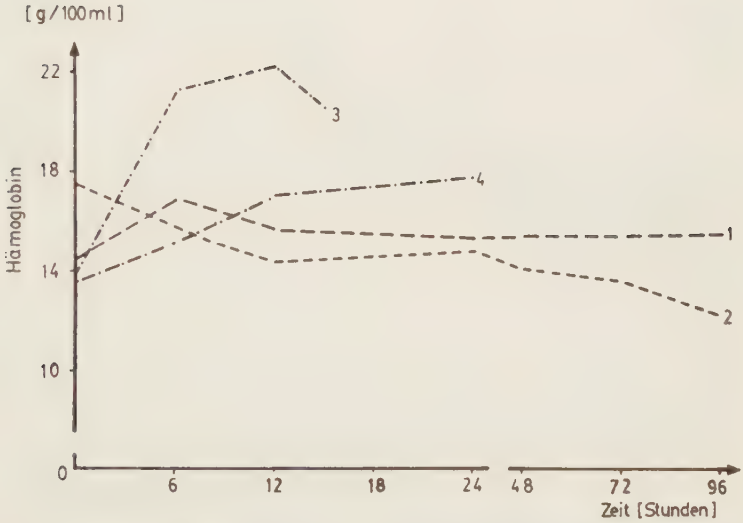

Abb. 22: Hämoglobin der Gruppe A

Die Hämoglobinwerte der Tiere 1, 3 und 4 demonstrieren in ihrem Verlauf einen initialen Anstieg, die des Tieres 2 hingegen zeigen einen Abfall. Der weitere Verlauf ist weitgehend konstant.

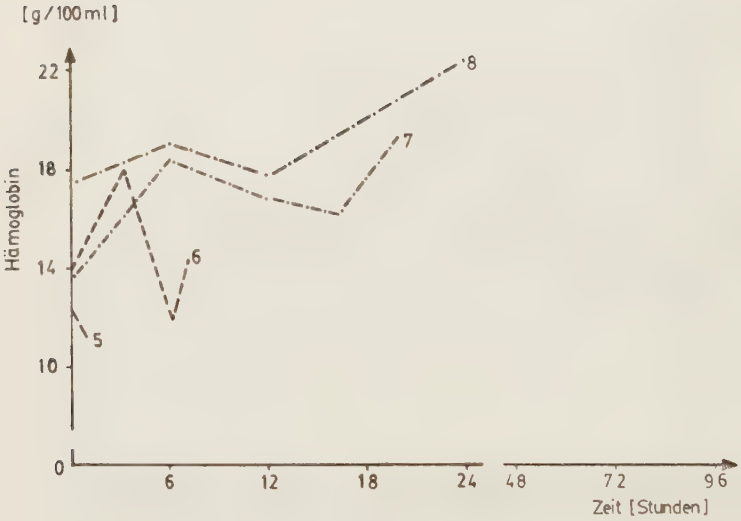

Abb. 23: Hämoglobin der Gruppe B

Sämtliche Werte zeigen einen mittleren Anstieg.

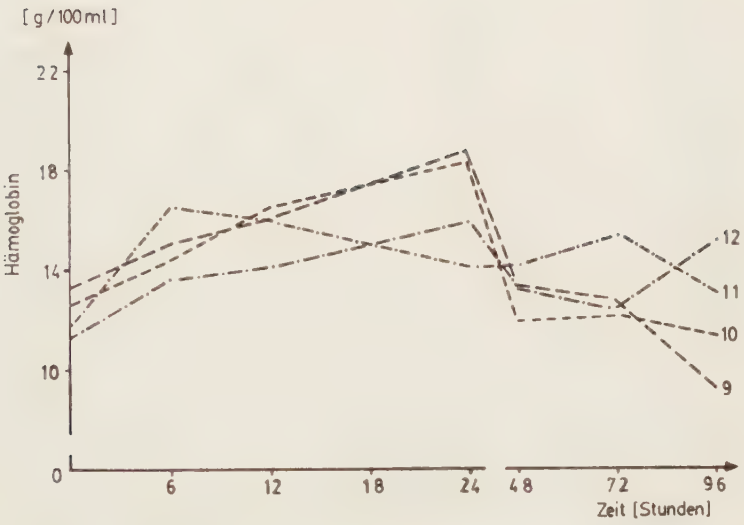

Abb. 24: Hämoglobin der Gruppe C

Alle Werte dieser Gruppe haben einen initialen Anstieg zu verzeichnen mit einem Maximum bei ca. 24 Std. post intoxicationem.

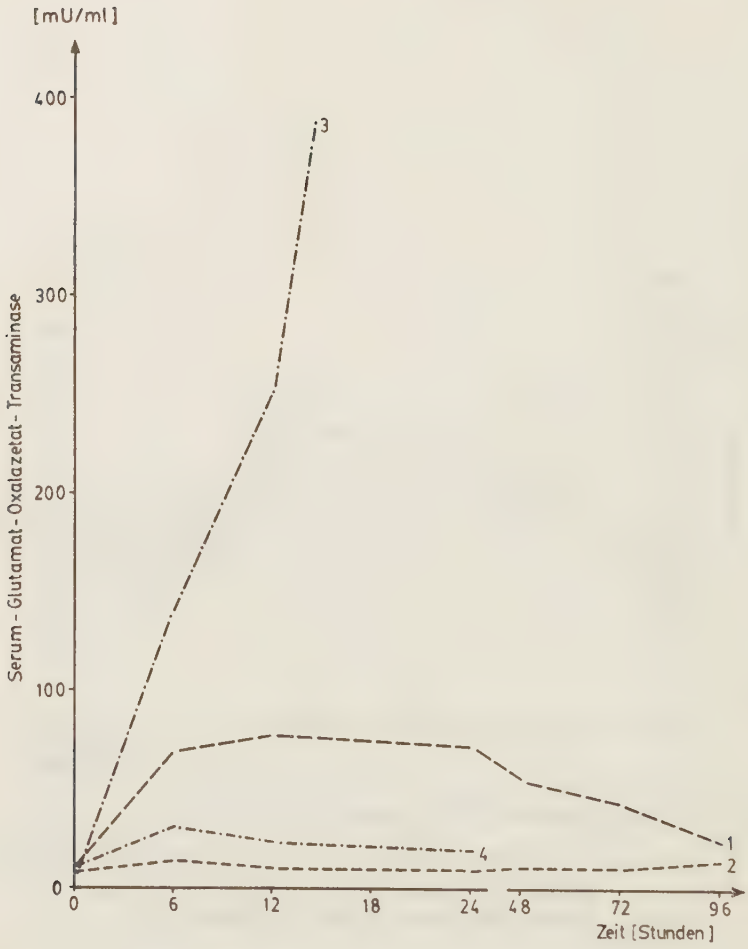

Abb. 25: Serum-GOT der Gruppe A

Die Tiere 2 und 4 zeigen Kurven, die innerhalb der Normalwerte verlaufen, während bei Tier 1 ein initialer Anstieg mit terminaler Normalisierung zu erkennen ist. Die Werte des Tieres 3 zeigen einen Anstieg zu Extremwerten hin.

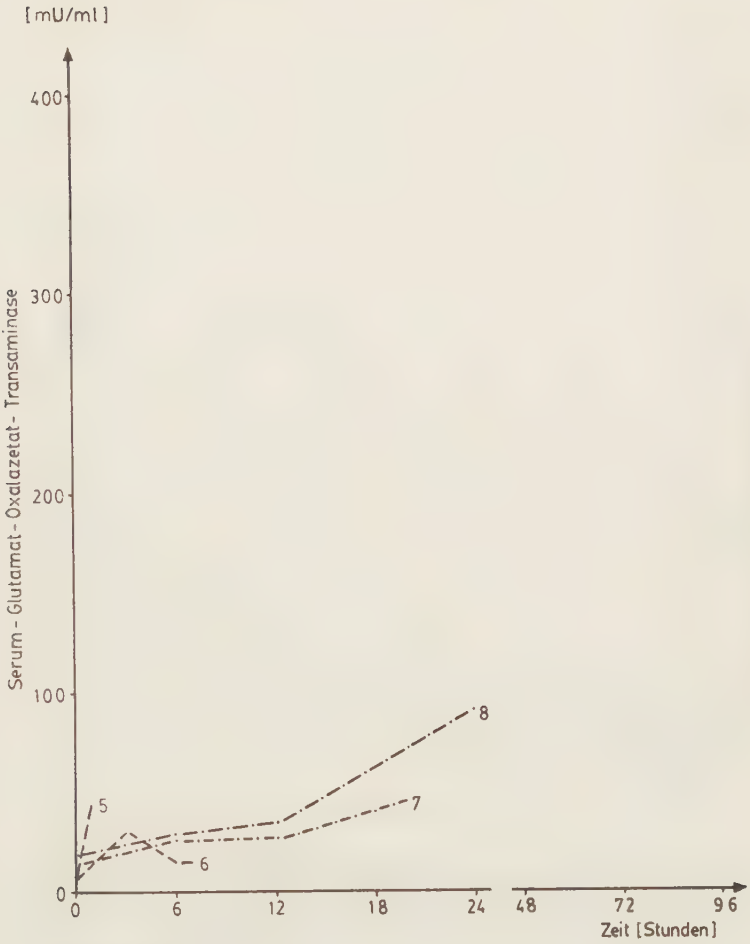

Abb. 26: Serum-GOT der Gruppe B

Die Tiere 5, 6 und 7 bewegen sich mit ihren Werten im Normbereich, bzw. leicht darüber. Dagegen zeigt das Tier 8 eine Tendenz zu höheren Werten.

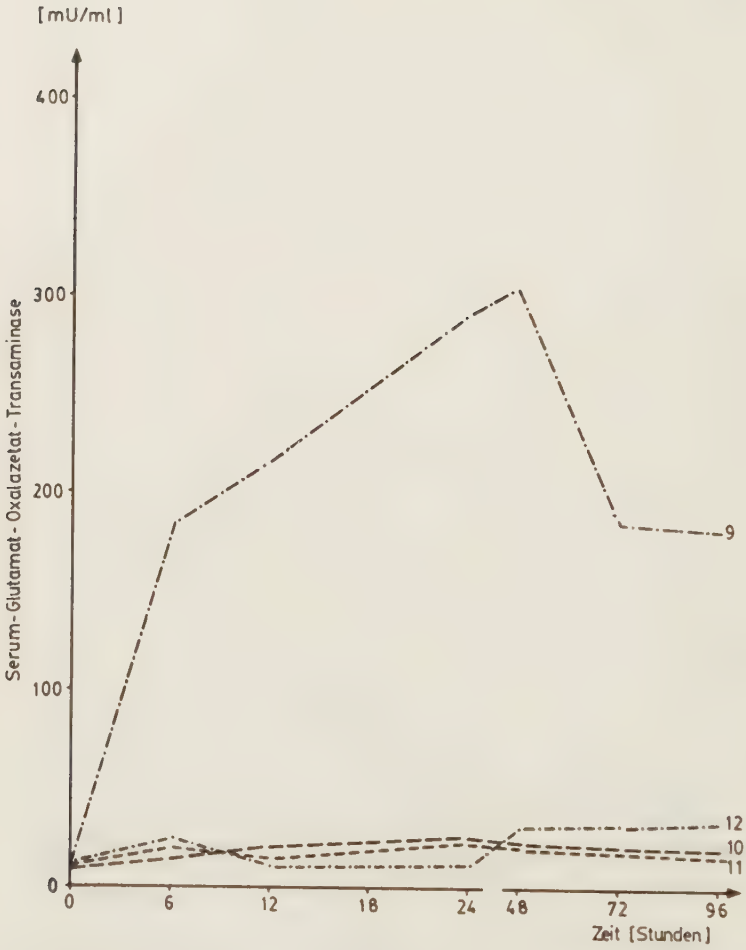

Abb. 27: Serum-GOT der Gruppe C

Die Enzymwerte verlaufen bei den Tieren 10, 11 und 12 innerhalb des Normbereiches, während die des Tieres 9 extrem vom Normbereich abweichen.

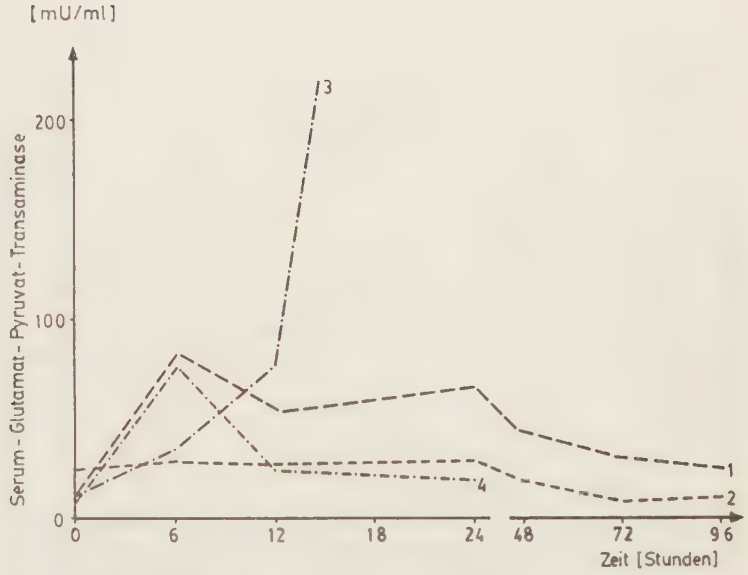

Abb. 28: Serum-GPT der Gruppe A

Nach anfänglich über der Norm liegenden Werten der Tiere 1 und 4 zeigt sich bei diesen eine spätere Tendenz zum Normbereich hin. Die Werte des Tieres 2 bewegen sich vollkommen im Normbereich, während die des Tieres 3 einen steilen Anstieg zeigen.

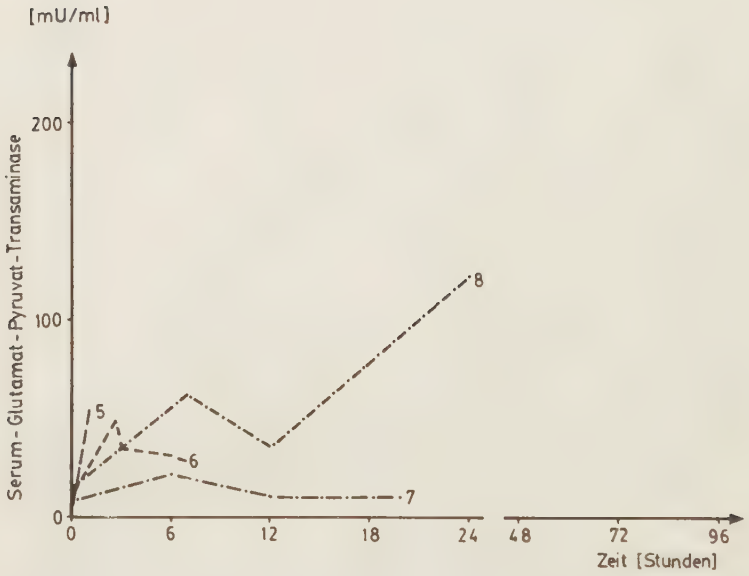

Abb. 29: Serum-GPT der Gruppe B

Alle Enzymwerte, außer denen des Tieres 7, verlaufen innerhalb des Normbereiches.

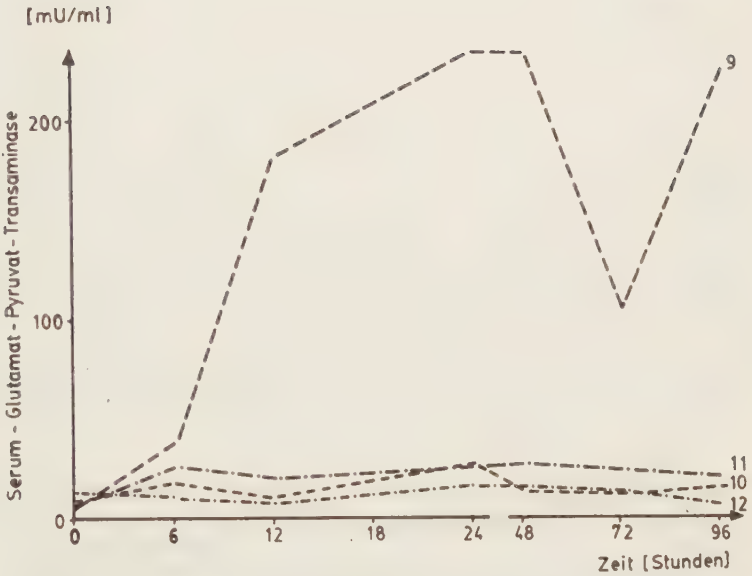

Abb. 30: Serum-GPT der Gruppe C

Die Werte der Tiere dieser Gruppe bewegen sich innerhalb des Normbereiches bzw. etwas darüber. Eine Ausnahme bildet das Tier 9 mit einem extremen Anstieg auf Werte bis über 200mU/l.

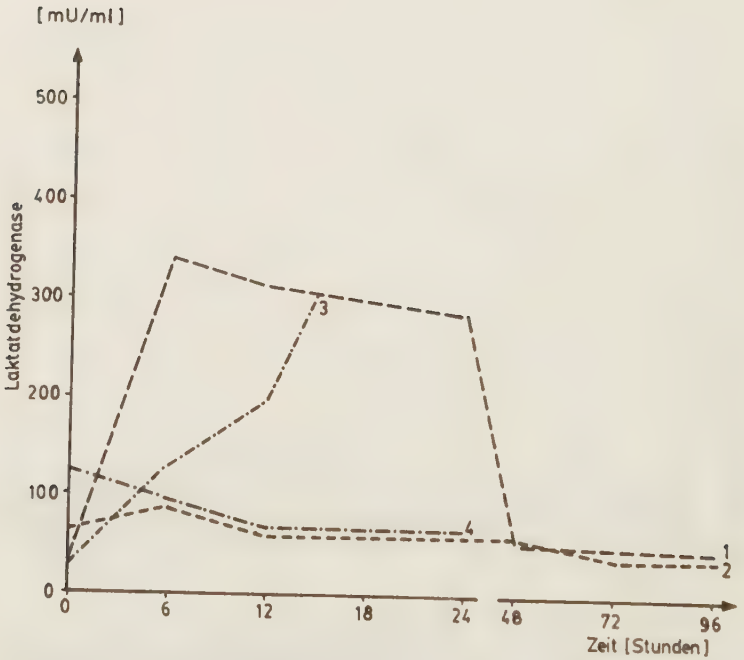

Abb. 31: Laktatdehydrogenase der Gruppe A

Die Werte der Tiere 2 und 4 bewegen sich im Normbereich, die des Tieres 3 lassen einen kontinuierlichen Anstieg erkennen und die des Tieres 1 zeigen nur einen initialen Anstieg, erreichen dann ein Plateau und nähern sich dann terminal wieder den Ausgangswerten.

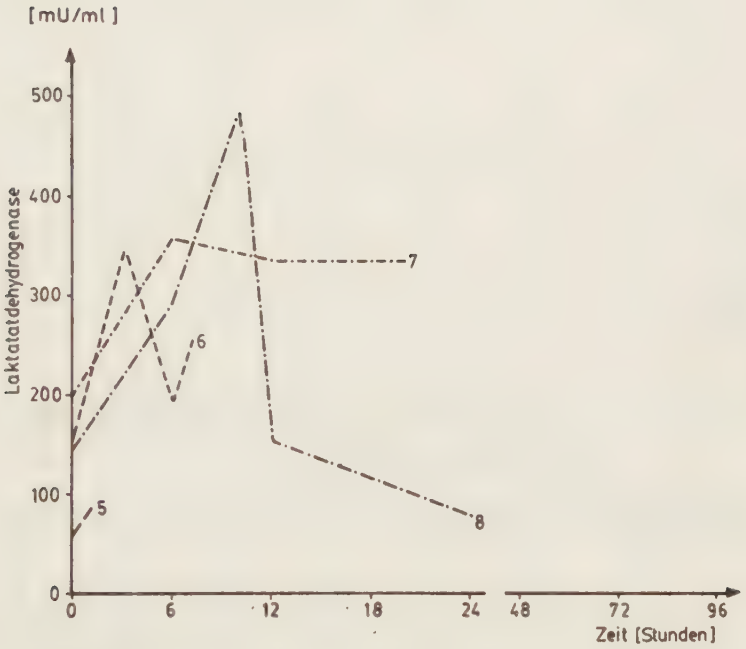

Abb. 32: Laktatdehydrogenase der Gruppe B

Sämtliche Verlaufskurven weisen erhöhte initiale LDH-Werte auf, wobei die Maxima zeitlich unterschiedlich verteilt sind.

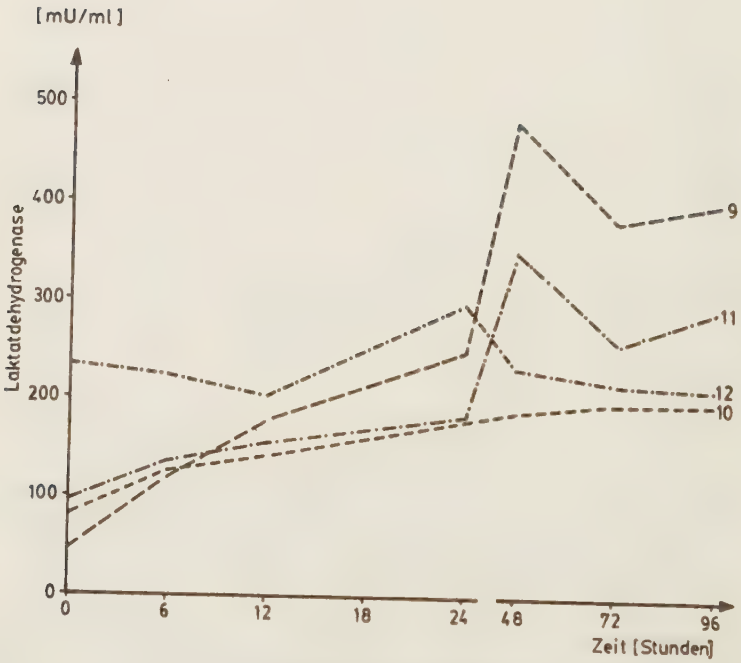

Abb. 33: Laktatdehydrogenase der Gruppe C

Allen Kurven gemeinsam ist ein genereller Anstieg mit einem Maximum um die 24 bis 48 Std. post intoxicationem.

Wertetabelle für Bilirubin (mg/100 ml)

	Blutentnahmezeiten						
	v. Intox.	6 Std.	12 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
Gruppe A	0,4	0,6	0,4	0,2	0,2	0,1	0,3
	0,3	0,3	0,1	0,1	0,5	0,1	0,3
	0,4	1,0	0,6	-	-	-	-
	0,2	0,3	0,1	0,2	-	-	-
Gruppe B	0,2	-	-	-	-	-	-
	0,2	0,1	-	-	-	-	-
	0,1	0,2	0,3	-	-	-	-
	0,3	0,1	0,1	0,3	-	-	-
Gruppe C	0,4	0,4	0,3	0,4	0,5	0,5	0,4
	0,5	0,2	0,4	0,2	0,3	0,1	0,2
	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3

Wertetabelle für Harnstoff-N (mg/100 ml)

	Blutentnahmezeiten						
	v. Intox.	6 Std.	12 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
Gruppe A	11,8	12,4	12,6	11,9	12,1	12,3	12,5
	17,3	11,5	8,9	12,2	10,2	7,6	9,6
	11,9	19,1	21,7	-	-	-	-
	26,3	15,2	11,2	18,9	-	-	-
Gruppe B	11,5	-	-	-	-	-	-
	14,0	14,1	-	-	-	-	-
	8,9	14,3	12,1	-	-	-	-
	14,7	9,1	6,9	34,6	-	-	-
Gruppe C	6,2	6,4	6,4	6,7	6,9	7,0	6,6
	6,5	6,7	7,3	8,5	11,8	9,4	10,8
	6,6	12,0	15,1	29,3	7,6	7,1	6,9
	12,0	8,8	8,6	14,2	8,2	6,7	6,9

Wertetabelle für Natrium (mval)

	Blutentnahmezeiten						
	v. Intox.	6 Std.	12 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
Gruppe A	143	140	144	139	140	146	143
	146	140	137	139	137	141	143
	140	140	144	-	-	-	-
	142	139	139	138	-	-	-
Gruppe B	145	-	-	-	-	-	-
	145	144	-	-	-	-	-
	145	145	141	-	-	-	-
	148	139	141	145	-	-	-
Gruppe C	140	143	145	145	143	146	145
	143	161	142	143	140	140	141
	142	142	140	141	141	137	139
	145	146	140	140	137	136	135

Wertetabelle für Kalium (mval)

	Blutentnahmezeiten						
	v. Intox.	6 Std.	12 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
Gruppe A	3,5	3,4	3,3	3,2	3,1	3,1	3,2
	3,3	3,0	3,0	3,0	3,7	3,4	3,1
	2,9	2,7	2,8	-	-	-	-
	3,4	2,7	3,9	3,6	-	-	-
Gruppe B	3,2	-	-	-	-	-	-
	3,3	3,4	-	-	-	-	-
	2,9	2,7	2,8	-	-	-	-
	3,4	2,7	3,9	3,6	-	-	-
Gruppe C	3,3	3,5	3,4	3,5	3,3	3,1	3,4
	3,2	2,6	2,4	2,3	2,2	2,2	2,5
	3,6	3,1	3,0	3,2	3,6	3,9	3,9
	3,2	3,7	3,7	3,5	3,1	2,9	3,5

4.3. Gerinnungsbefunde

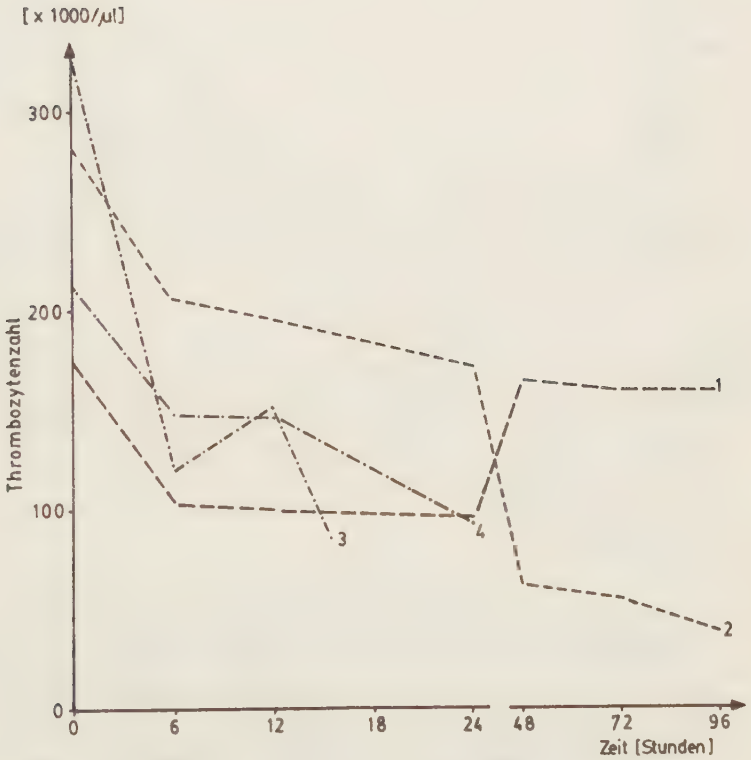

Abb. 34: Thrombozytenzahl der Gruppe A

Alle Tiere weisen einen initialen Thrombozytenabfall auf, der sich auch im weiteren Verlauf der Kurven, abgesehen von der des Tieres 1, fortsetzt.

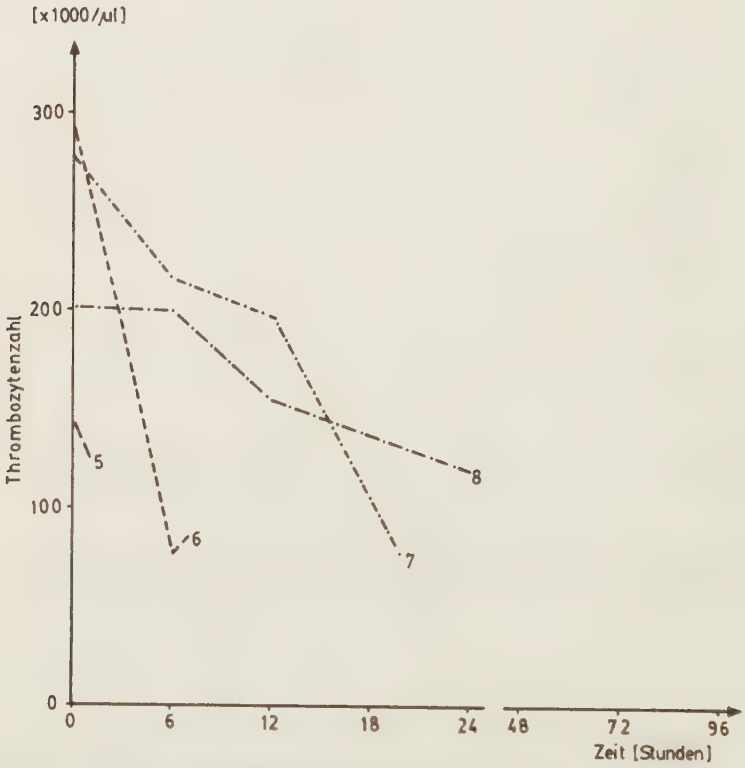

Abb. 35: Thrombozytenzahl der Gruppe B

Allen Tieren ist ein genereller Thrombozytensturz gemeinsam.

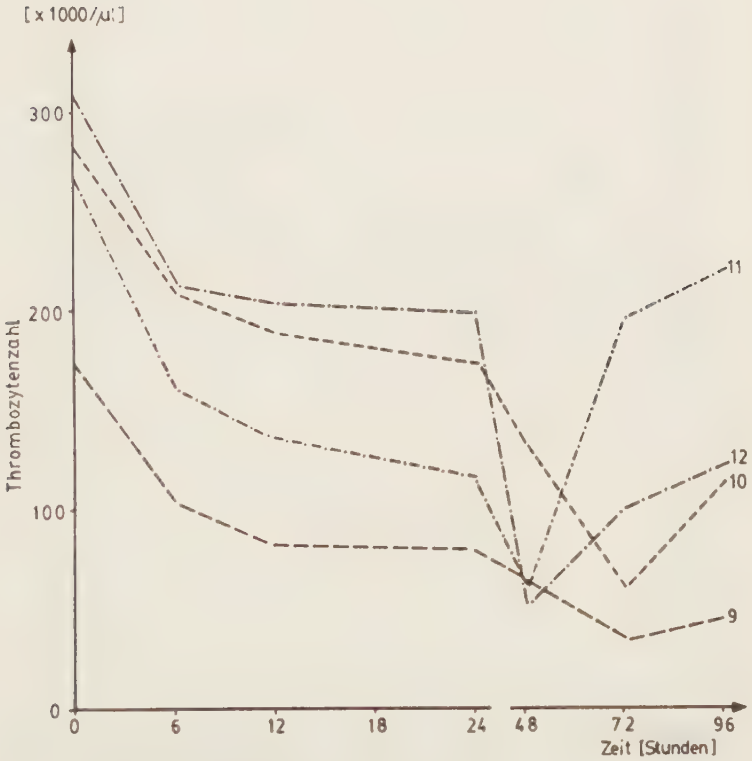

Abb. 36: Thrombozytenzahl der Gruppe C

Bei allen Tieren findet ein initialer Thrombozytensturz statt, der seinen Tiefstpunkt zwischen der 48. und 72 Std. erreicht und sich am Ende der Verlaufskurve wieder in eine ansteigende Tendenz umwandelt.

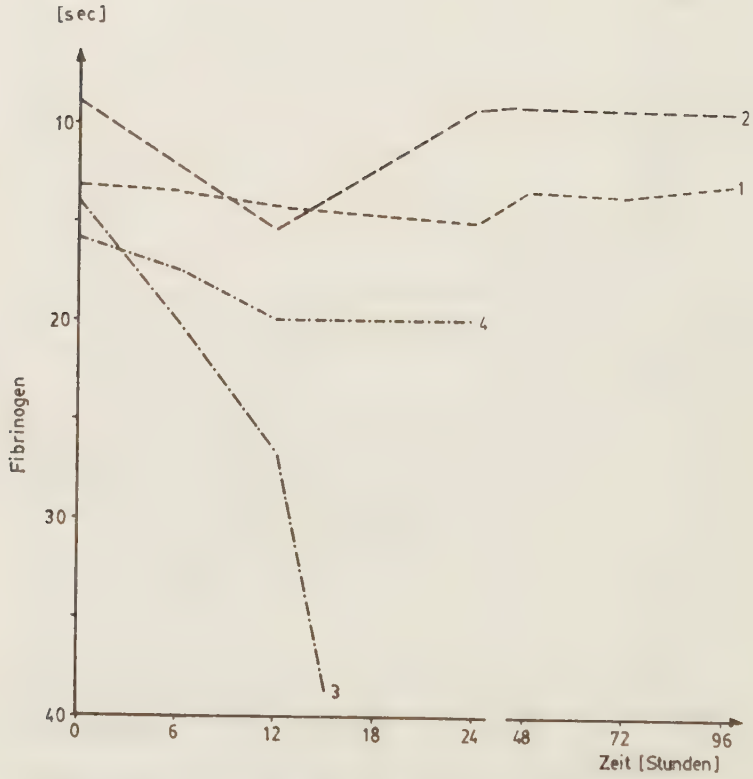

Abb. 37: Fibrinogen der Gruppe A

Die Kurven der Tiere 1 und 2 sind charakterisiert durch einen initialen Abfall und einen sich den Ausgangswerten nähernden terminalen Anstieg. Die Verlaufskurven der Tiere 3 und 4 zeigen dagegen einen konstanten Abfall, der bei dem Tier 3 besonders ausgeprägt ist.

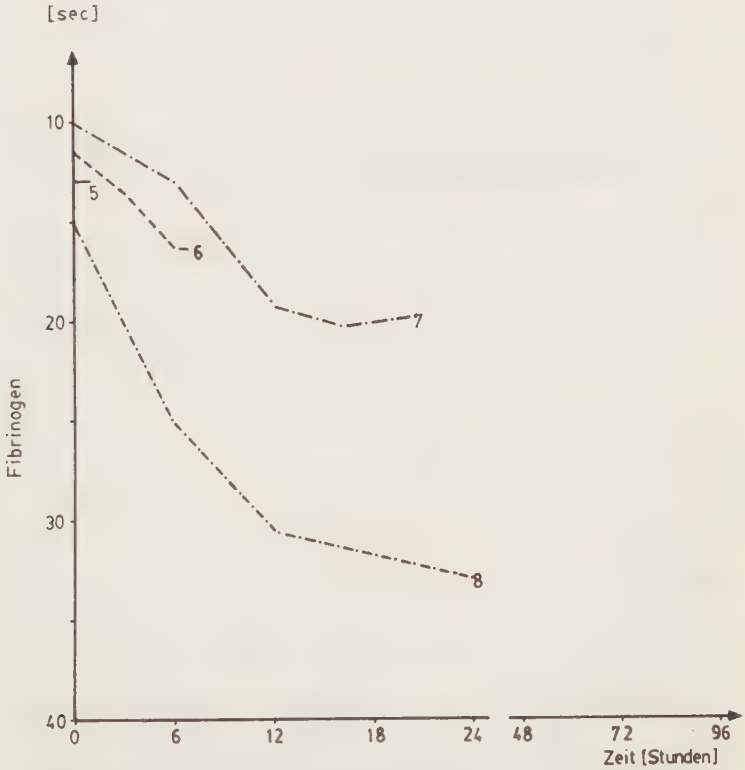

Abb. 38: Fibrinogen der Gruppe B

Der Kurvenverlauf des Fibrinogens bei dieser Gruppe ist über die gesamte Beobachtungszeit hinweg durch einen konstanten Abfall gekennzeichnet.

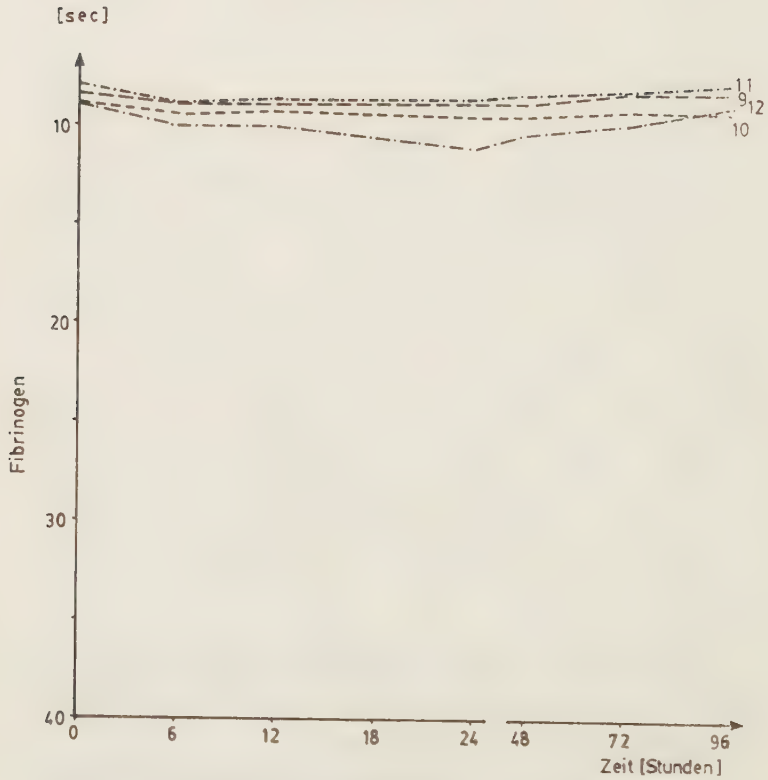

Abb. 39: Fibrinogen der Gruppe C

Alle Kurven verlaufen nahezu unverändert bezüglich der Ausgangswerte.

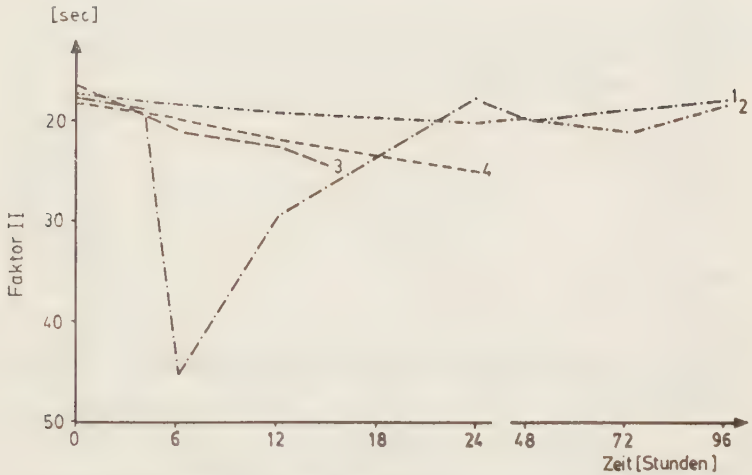

Abb. 40: Faktor II der Gruppe A

Die Kurven der Tiere 3 und 4 lassen einen kontinuierlichen Abfall erkennen, die der Tiere 1 und 2 zeigen ebenfalls dieses Charakteristikum mit Tiefstpunkten, die bei dem Tier 1 zwischen der 6. und 12. Std. post intoxicationem und bei dem Tier 2 zwischen der 24. und 72. Std. post intoxicationem liegen.

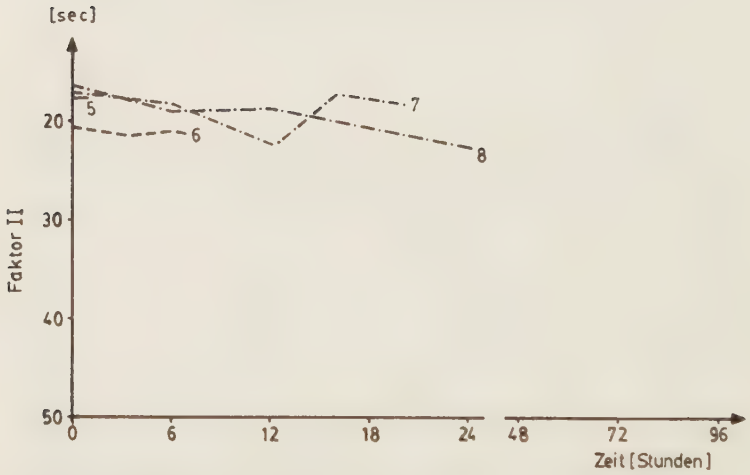

Abb. 41: Faktor II der Gruppe B

Die Werte der Tiere 5 und 6 bewegen sich im Rahmen um die Ausgangswerte, wobei jedoch die Kurve des Tieres 7 ihren Tiefstpunkt um die 12. Std. post intoxicationem hat. Die des Tieres 8 hingegen zeigt die stärkste Zeitverlängerung terminal.

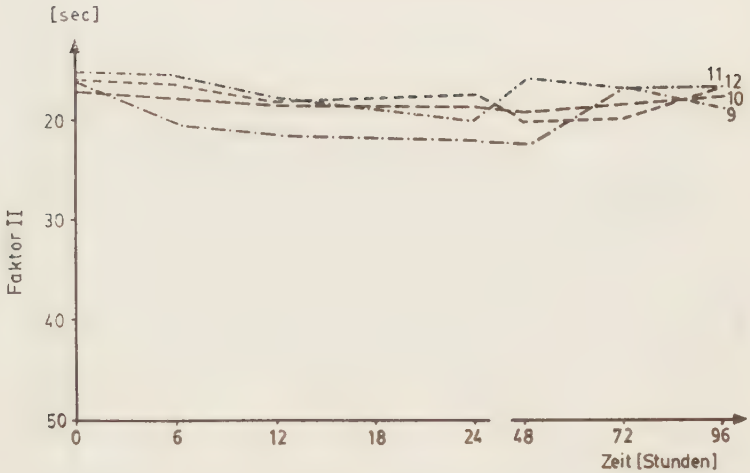

Abb. 42: Faktor II der Gruppe C

Die Kurven der Tiere 9, 11 und 12 verlaufen kontinuierlich abfallend bis zur 48. bzw. 72. Std. post intoxicationem und steigen dann terminal wieder an. Die Kurve des Tieres 10 zeigt ihren Tiefstpunkt bei 24 Std. post intoxicationem. Nach einer kurzfristigen Annäherung an die Ausgangswerte fällt sie erneut ab.

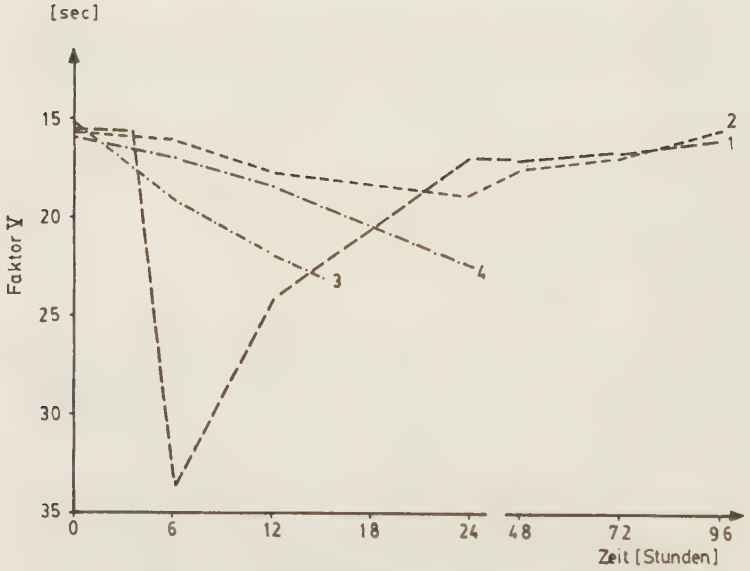

Abb. 43: Faktor V der Gruppe A

Der Kurvenverlauf der Tiere 3 und 4 zeigt eine kontinuierliche Zeitverlängerung. Die Kurven der Tiere 1 und 2 haben einen Abfall gemeinsam, wobei der des Tieres 1 wesentlich stärker ausgeprägt ist. Weiterhin ist beiden eine terminale Annäherung an die Ausgangswerte gemeinsam.

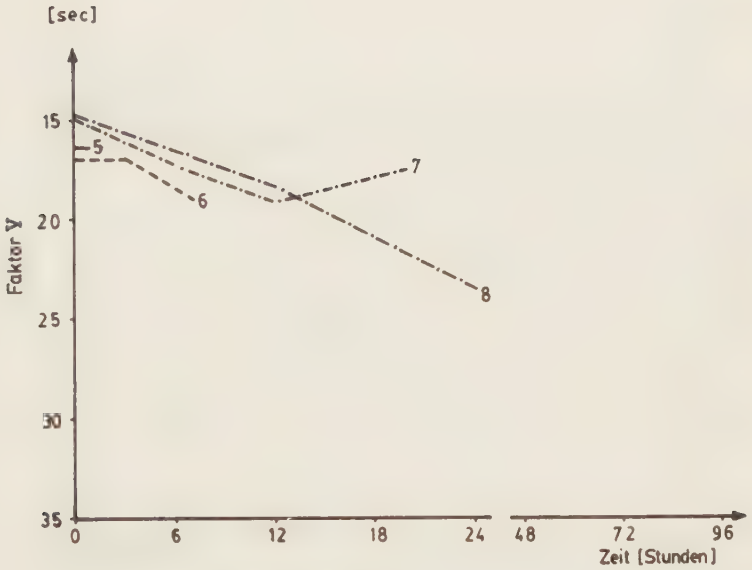

Abb. 44: Faktor V der Gruppe B

Die Werte dieser Gruppe verlaufen, abgesehen von denen des Tieres 8, im Normbereich.

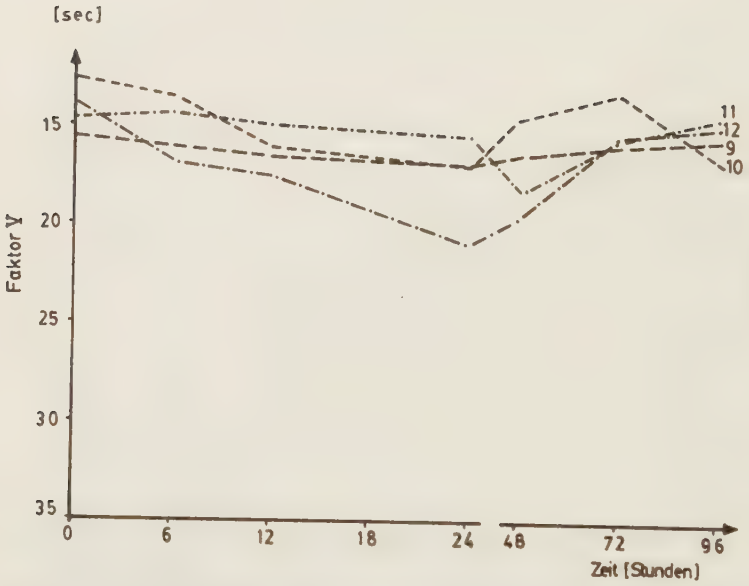

Abb. 45: Faktor V der Gruppe C

Die Verlaufskurven der Tiere 9 und 10 bewegen sich innerhalb des Normbereiches. Die Kurve des Tieres 12 weicht hiervon jedoch in einem Wert geringfügig ab. Die längsten gemessenen Zeiten liegen zwischen der 24. und der 48. Std. post intoxicationem.

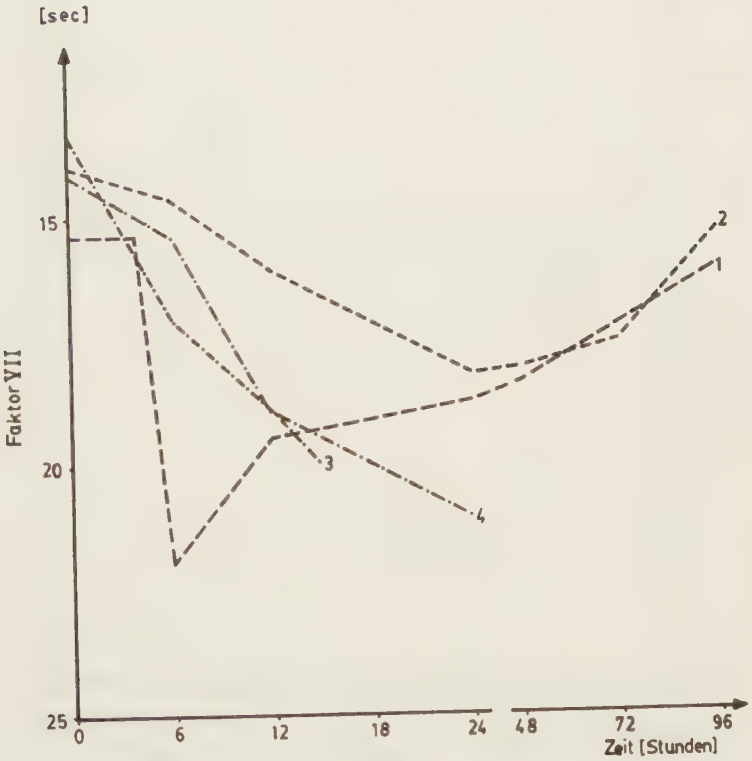

Abb. 46: Faktor VII der Gruppe A

Die Verlaufskurven der Tiere 1 und 2 zeigen zeitlich unterschiedlich verteilte Tiefstpunkte, wobei jedoch beiden die terminale Annäherung an die Ausgangswerte gemeinsam ist. Tier 3 und 4 zeigen einen kontinuierlichen Abfall der Kurven mit einem terminalen Gipfel.

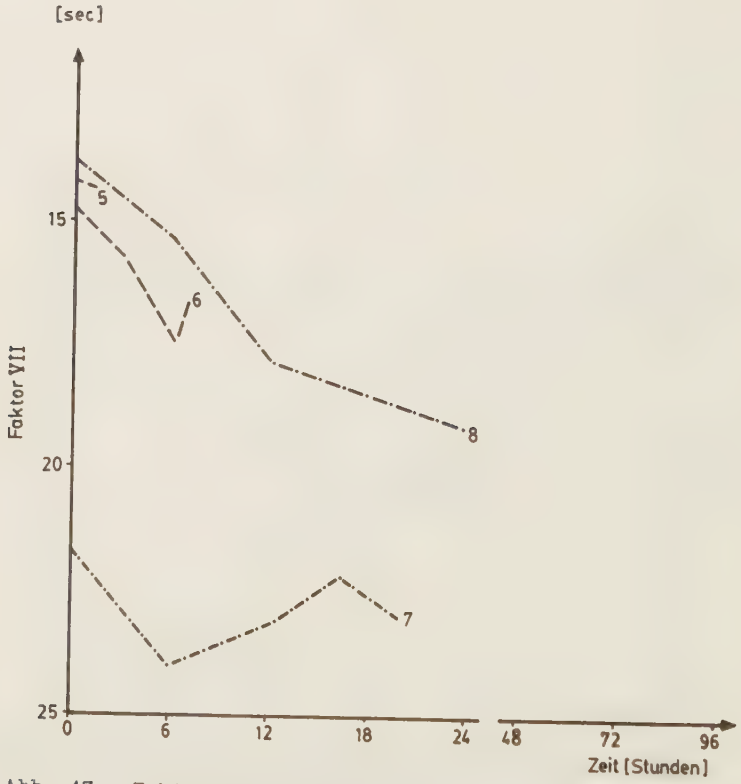

Abb. 47: Faktor VII der Gruppe B

Die Kurven der Tiere 7 und 8 lassen einen Abfall erkennen, jedoch sind die Maxima zeitlich unterschiedlich gestreut. Die Verlaufskurve des Tieres 6 hingegen zeigt eine abfallende Tendenz.

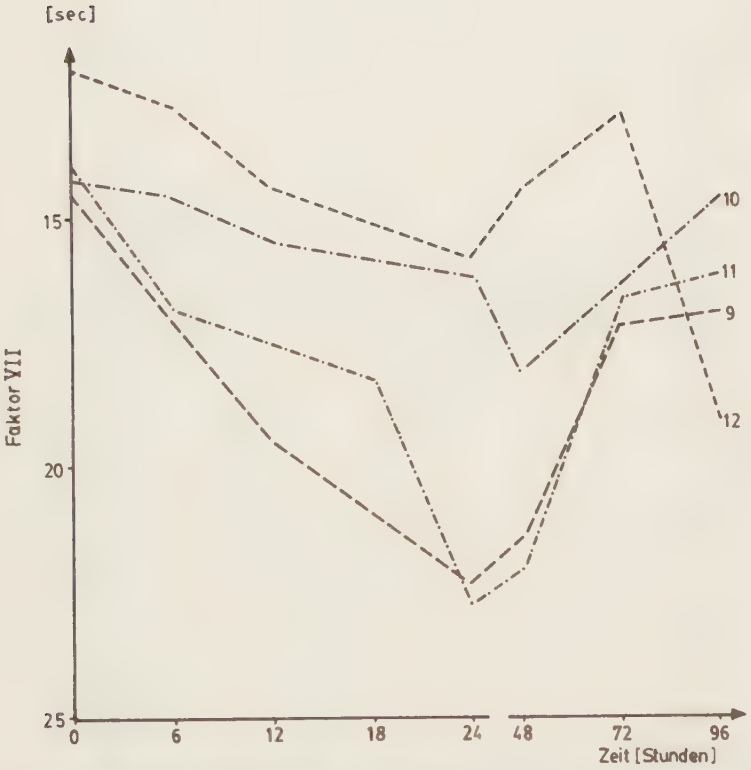

Abb. 48: Faktor VII der Gruppe C

Tier 9 und 12 zeigen in ihrem Kurvenverlauf einen kontinuierlichen Abfall mit einem Gipfel um die 24. Std. post intoxicationem, steigt dann aber terminal wieder an. Ebenso verläuft die Kurve des Tieres 11, hier jedoch liegt der Gipfel um die 48. Std. post intoxicationem. Die Verlaufskurve des Tieres 10 zeigt einen abfallenden Verlauf bis zur 24. Std. post intoxicationem, geht dann intermittierend in sich den Ausgangswerten nähernde Werte über und fällt dann wieder ab.

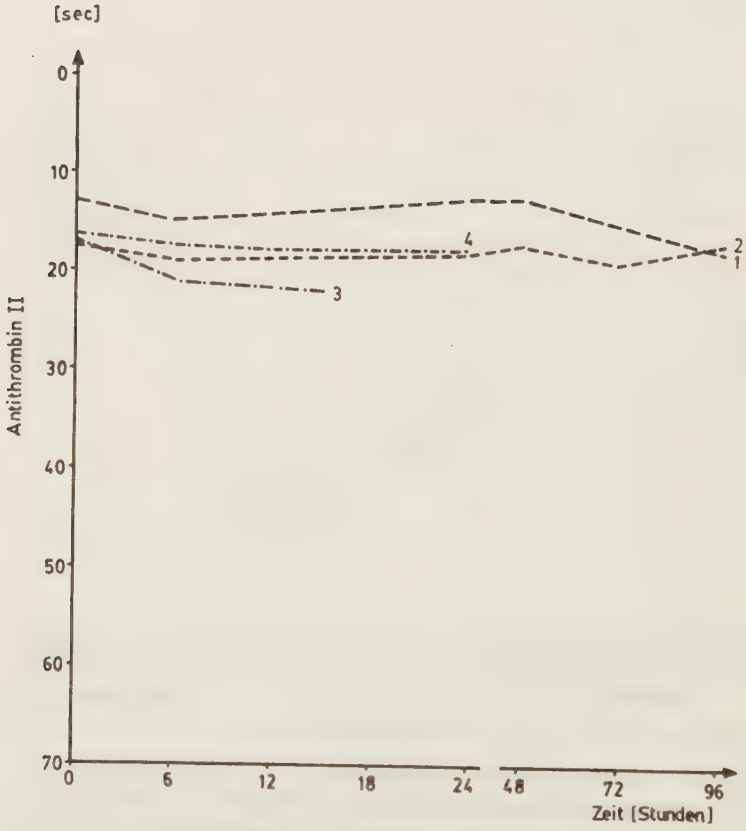

Abb. 49: Antithrombin II der Gruppe A

Alle Kurven verlaufen mit nur geringfügigen Veränderungen von den Ausgangswerten.

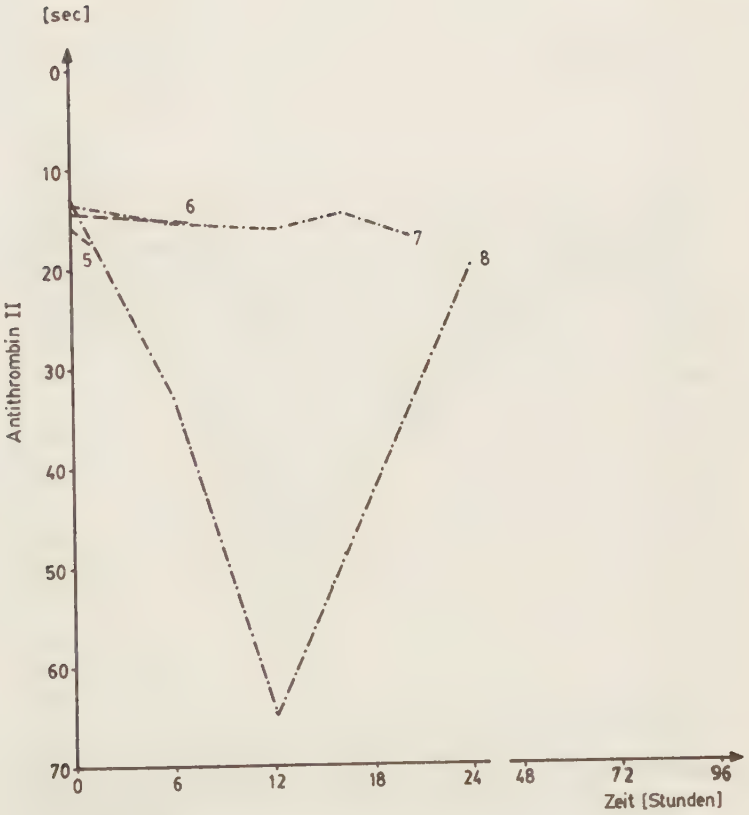

Abb. 50: Antithrombin II der Gruppe B

Mit Ausnahme der Werte des Tieres 8, die eine extreme Zeitverlängerung um die 12. Std. post intoxicationem erfahren, zeigen die übrigen Kurven eine geringfügige Abweichung von den Ausgangswerten.

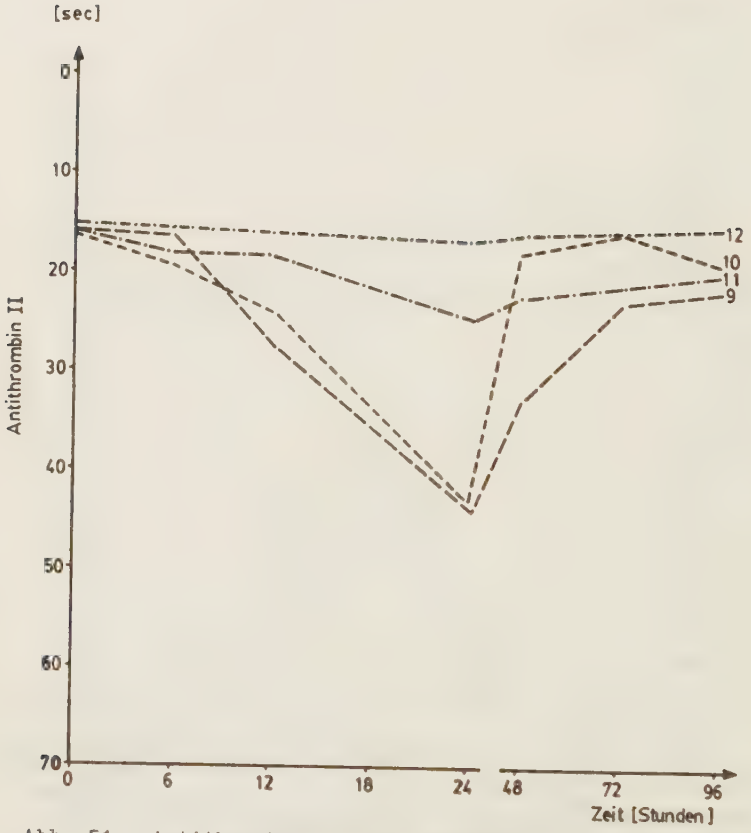

Abb. 51: Antithrombin II der Gruppe C

Die Werte der Tiere 9 und 10 zeigen eine wesentlich stärkere Zeitverlängerung als die der Tiere 11 und 12. Alle Kurven haben gemeinsam, daß die längsten gemessenen Zeiten mit der 24. Std. post intoxicationem koinzidieren. Der terminale Verlauf zeigt eine weitgehende Normalisierung der Werte.

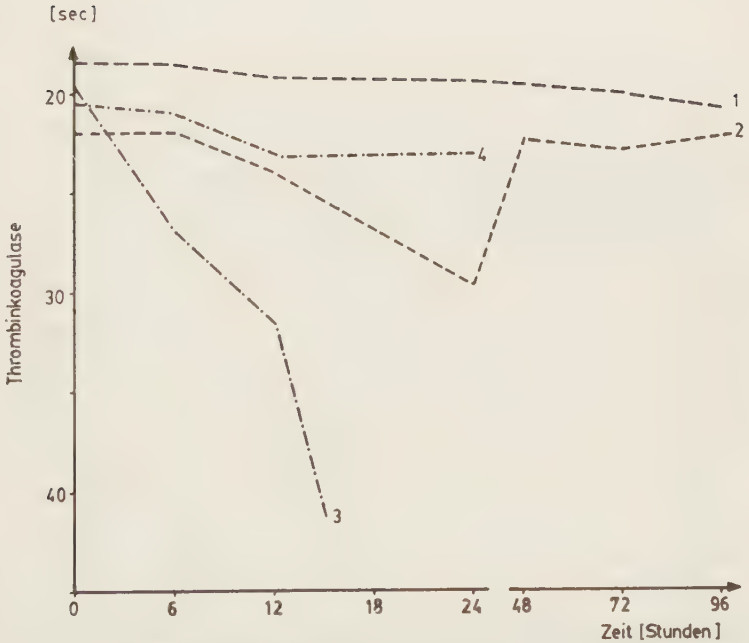

Abb. 52: Thrombincoagulase der Gruppe A

Die Werte der Tiere 1 und 4 zeigen nur minimale Veränderungen, während die Verlaufskurve des Tieres 3 extrem abfällt. Ein, wenn auch nicht allzustarker, Abfall ist bei dem Tier 2 zu registrieren, wobei sich jedoch die Endwerte den Ausgangswerten nähern.

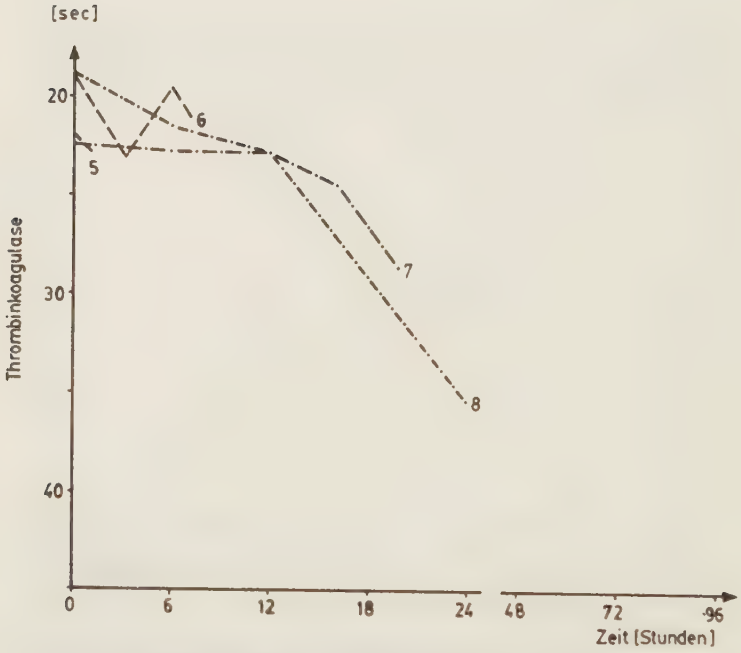

Abb. 53: Thrombincoagulase der Gruppe B

Sämtliche Kurven zeigen generell einen Abfall, wobei die Werte der Tiere 7 und 8 außerhalb des Normbereiches liegen.

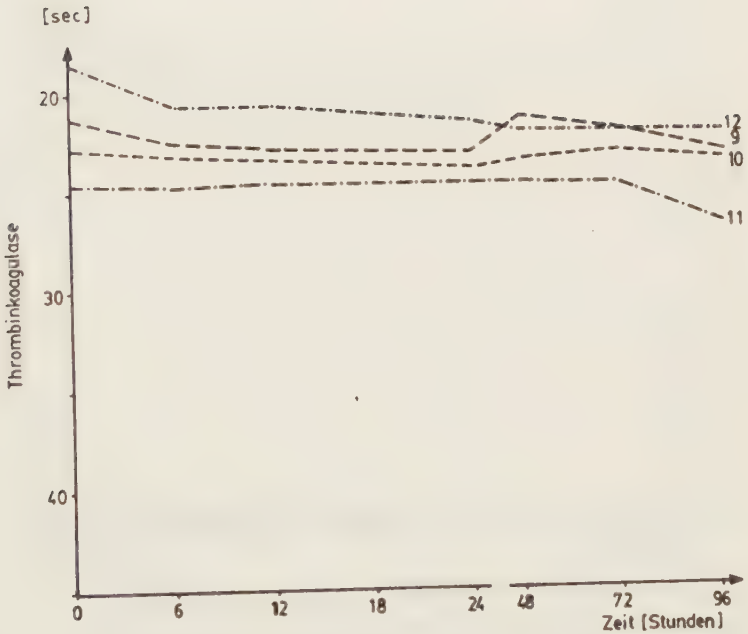

Abb. 54: Thrombincoagulase der Gruppe C

Alle Verlaufskurven zeigen einen von den Ausgangswerten minimal abweichenden Verlauf.

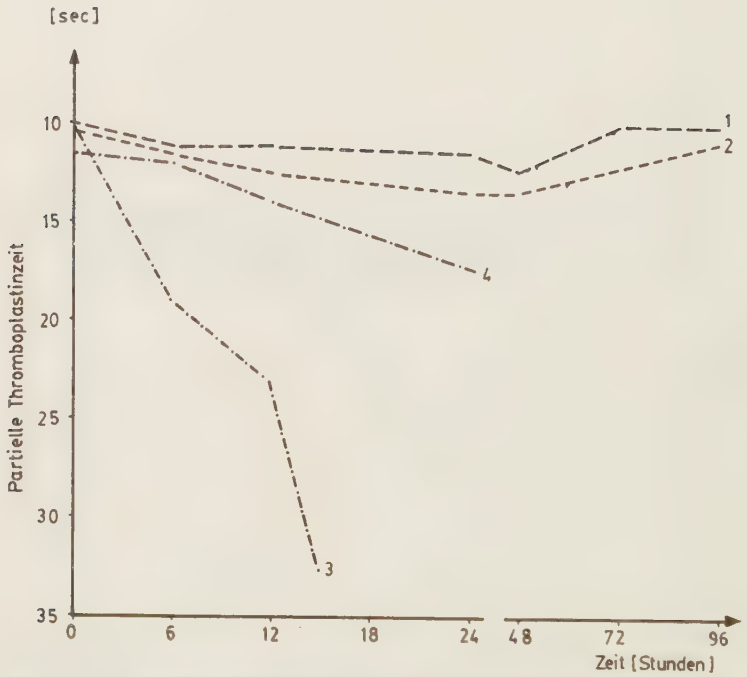

Abb. 55: Partielle Thromboplastinzeit der Gruppe A

Die Tiere 1 und 2 zeigen im Verlauf ihrer PTT-Werte keine wesentliche Veränderungen, dagegen erfahren die Werte des Tieres 4 eine mäßige und die des Tieres 3 eine starke Zeitverlängerung.

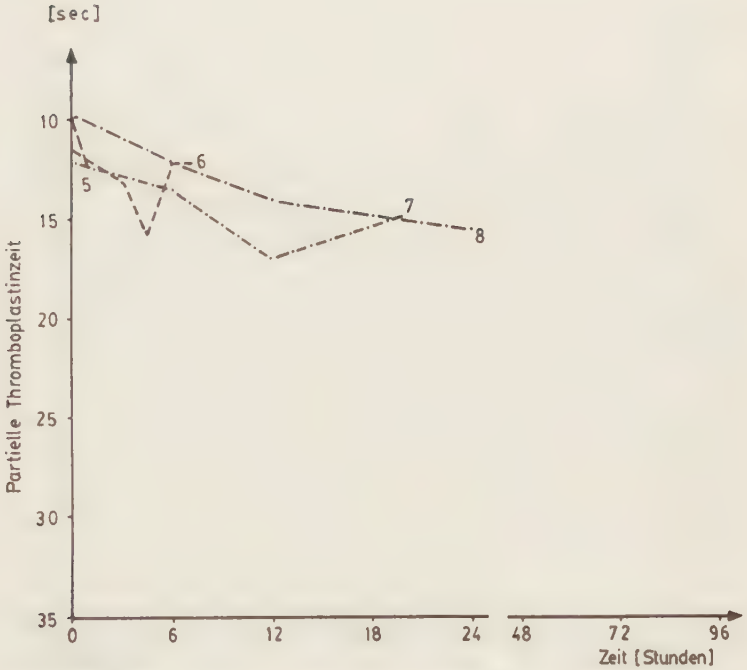

Abb. 56: Partielle Thromboplastinzeit der Gruppe B

Die Werte der Tiere 6 und 7 weisen eine initiale Zeitverlängerung auf mit terminaler Tendenz zur Normalisierung. Die Werte des Tieres 8 verschlechtern sich im Verlauf der gesamten Versuchsdauer ständig.

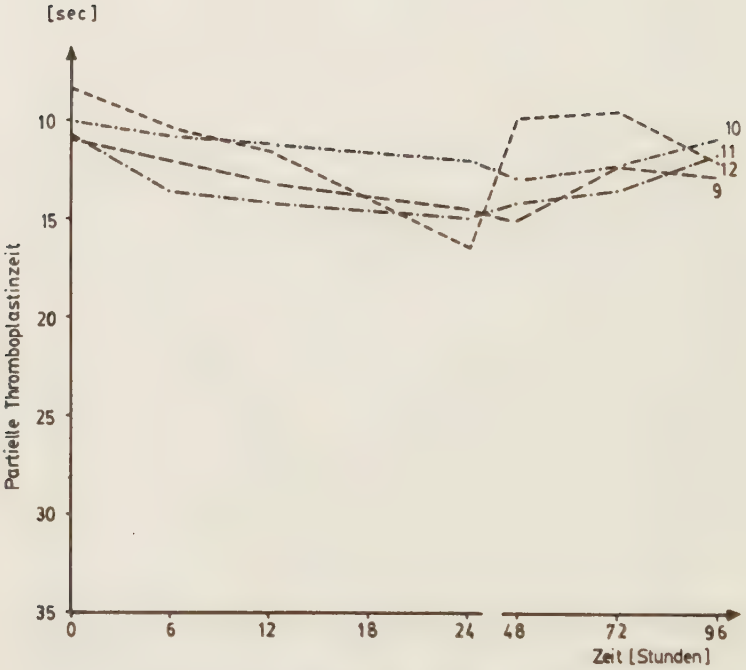

Abb. 57: Partielle Thromboplastinzeit der Gruppe C

Die PTT-Werte dieser Gruppe zeigen eine initiale Zeitverlängerung und eine terminale Annäherung an die Ausgangswerte. Alle Werte liegen innerhalb des Normbereiches.

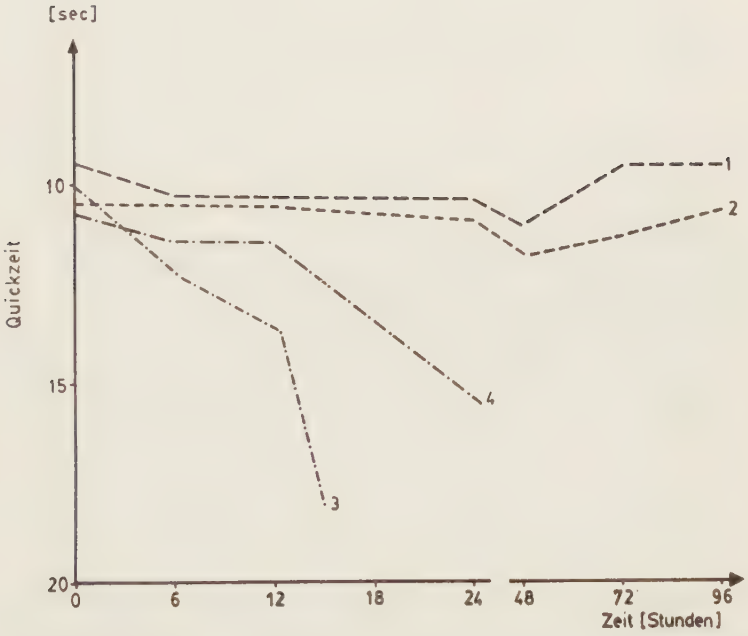

Abb. 58: Quickzeit der Gruppe A

Die Kurven der Tiere 1 und 2 verlaufen nahezu unverändert, die der Tiere 3 und 4 hingegen konstant abfallend.

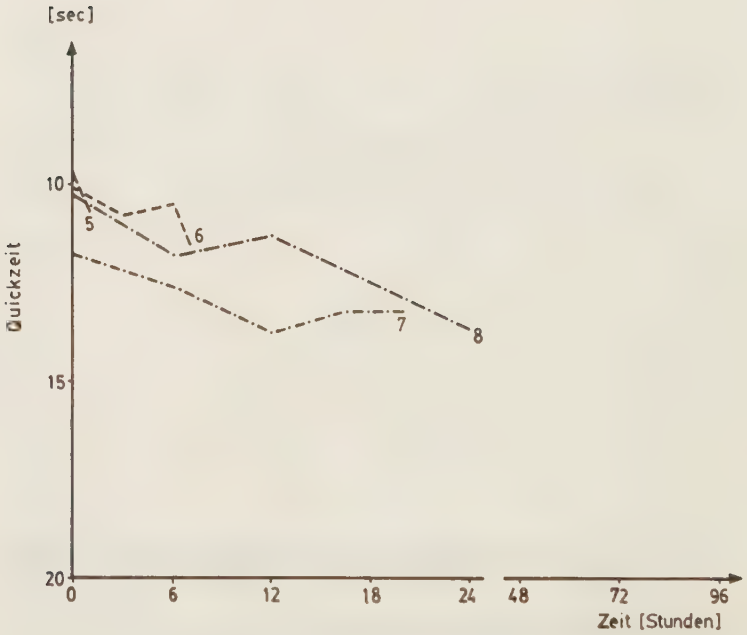

Abb. 59: Quickzeit der Gruppe B

Sämtliche Kurven demonstrieren während des gesamten Verlaufs in der Gesamttendenz eine Verlängerung der gemessenen Zeiten.

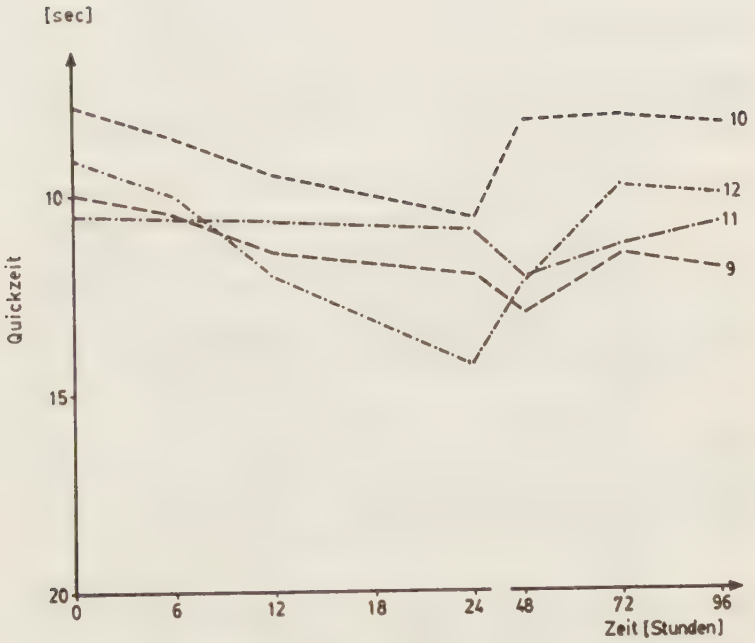

Abb. 60: Quickzeit der Gruppe C

Alle Kurven zeigen weitgehend eine Verlängerung der gemessenen Gerinnungszeit, die sich gegen Ende der Versuchsdauer wieder normalisiert.

4.4. Pathologisch-anatomische Befunde

Die Tiere werden sofort nach dem Tode obduziert, wobei für jedes Tier ein Obduktionsprotokoll angefertigt wird. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen im folgenden nur die pathologischen Befunde wiedergegeben werden.

Gruppe A

Hund 1

Lunge: Emphysembronchitis, konfluierende oberflächliche Blutungsherde

Herz: Stecknadelkopfgroße thrombotische Auflagerungen auf der Mitralklappe, graurote Verfärbung des Herzmuskels, blutig tingierter Perikarderguß

Leber: Gespannte Leberkapsel, blutreiche Schnittfläche, feingelbe Verfärbung

Niere: Hyperämische Bezirke, Oberfläche spiegelnd glatt

Hund 2

Lunge: Lungenoedem, subpleurale Blutung

Herz: Seröser Perikarderguß

Leber: Verfettung, teigige Konsistenz, hyperämische Bezirke

Niere: Kleine Blutungsherde, die diffus über die Schnittfläche verteilt sind

Hund 3

Lunge: Lungenoedem, Bronchitis

Herz: Massive Thrombenauflagerung im rechten Vorhof, blutiger Perikarderguß, thrombotische Auflagerungen an den Trikuspidalklappen, Dilatation der Herzhöhlen

Leber: Das Organ ist blutig imbibiert; schmutzig-gelbe Verfärbung

Niere: Grau-gelbliche Verfärbung, markstückgroßer Blutungsherd im oberen Rindenbereich

Hund 4

Lunge: Lungenoedem, Bronchitis

Herz: Schlaffe Dilatation der Herzhöhlen, grau-rote Verfärbung des Herzmuskels

Leber: Schlaffe Konsistenz, schmutzig-gelbliche Verfärbung

Niere: Diffus über Rinde und Mark verteilte Blutungsherde

Gruppe B

Hund 5

Lunge: Hauptbronchien mit galligem Sekret gefüllt; In der linken Lunge Pleuraempyem und Abszeß im Oberlappen

Herz: Massive rote Thromben im linken Herzohr

Leber: Diffuse hyperämische Bezirke

Niere: Pralle Konsistenz, hyperämische Bezirke in der Schnittfläche, spiegelnd glatte Oberfläche

Hund 6

Lunge: Im Oberlappen der rechten Lunge großer keilförmiger hämorrhagischer Infarkt, der sich bis zum Mittellappen erstreckt; Großflächige Blutung im rechten Unterlappen

Herz: Hämorrhagisch tingierter Perikarderguß, Dilatation der Herzhöhlen

Leber: Blutreiche Schnittfläche, kalkspritzerartig verteilte hämorrhagische Herde

Niere: Hyperämie, kleine Blutungsherde an der Mark-Rindengrenze

Hund 7

Lunge: Subpleurale großflächige Blutung, eitrige Bronchitis, rechtsseitiger hämorrhagischer Lungenspitzeninfarkt

Herz: Grau-rote Verfärbung des Herzmuskels, massive rötliche Gerinnsel im rechten Vorhof; Schlaffe Dilatation des Herzens; seröser Perikarderguß

Leber: Das Organ erscheint schwer und ist gelblich verfärbt. Als typisches Zeichen einer Leberverfettung ist eine teigige Konsistenz festzustellen.

Niere: Die Rinde erscheint gelblich-grau; es finden sich kleine diffus verteilte Blutungsherde.

Hund 8

Lunge: Emphysembronchitis, voluminöse flüssigkeitsgefüllte Lungen mit herdförmigen Hämorrhagien

Herz: Petechiale Blutungen um die Papillarmuskel, Dilatation der Herzhöhlen, diffuse perikardiale Blutungsherde, thrombotische Auflagerungen im rechten Vorhof

Leber: Tiefgelbe Verfärbung, teigige Konsistenz, blutreiche Schnittfläche

Niere: Verwaschene Zeichnung der Mark-Rindengrenze, Rinde ist grau-gelblich verfärbt.

Gruppe C

Hund 9

Lunge: Das Organ ist prall-elastisch, luftkissenartig und weist somit typische Emphysemzeichen auf. Fünfmarkstückgroße Blutung im Oberlappen der rechten Lunge; Hyperämie der Hauptbronchien

Herz: Petechiale Blutungen im rechten Ventrikel

Leber: Normale Konsistenz, Oberfläche spiegelnd glatt
Niere: Makroskopisch ohne Befund

Hund 10

Lunge: Lunge erscheint blaßgrau verfärbt und schwammig; es läßt sich schaumige Flüssigkeit abstreichen. Pleurainduration im rechten Unterlappen; zweimarkstückgroßer schwarz-roter, keilförmiger subpleuraler Lungenherd rechts, als typisches Zeichen eines hämorrhagischen Lungeninfarktes
Herz: Feste Herzkonsistenz, makroskopisch unauffällig
Leber: Diffuse hyperämische Bezirke
Niere: Makroskopisch unauffällig

Hund 11

Lunge: Herdförmige Blutung, primär im rechten Unterlappen, hyperämische Hauptbronchien
Herz: Makroskopisch unauffällig
Leber: Normale Konsistenz, Oberfläche spiegelnd glatt
Niere: Makroskopisch unauffällig

Hund 12

Lunge: Emphysembronchitis, herdförmige Blutung rechts, subpleurale diffuse Blutung im linken Ober- und Mittellappen
Herz: Makroskopisch unauffällig
Leber: Blau-rote Verfärbung, Kapsel ist leicht gespannt; beim Durchschneiden des Organs ist die Schnittfläche blutreich.
Niere: Makroskopisch unauffällig

4.5. Vergleich der mit Heparin behandelten Gruppe C mit den Kontrollgruppen A und B

Erbrechen und Hypersalivation sind bei der mit Heparin behandelten Gruppe weniger ausgeprägt als bei den Kontrollgruppen.

Die zu beobachtende Diarrhoe ist bei allen 3 Gruppen ähnlich. Blutbeimengungen im Stuhl finden sich im Gegensatz zu den Gruppen A und B bei der therapierten Gruppe in keinem Fall.

Bei den Tieren der mit Heparin behandelten Gruppe findet man fast ausschließlich forcierte Diurese, was einen markanten Unterschied zu den unbehandelten Tieren darstellt, die oft eine Oligurie zeigen.

Corneatrübung tritt bei allen Gruppen vereinzelt auf, während sich Tremor und Streckkrämpfe bei der Therapiegruppe deutlich seltener manifestiert als bei den Kontrollgruppen.

Priapismus zeigt sich ausschließlich bei den überlebenden Tieren der Gruppe A.

Atemfrequenz und Körpertemperatur verlaufen bei den Kontrollgruppen nahezu identisch. Bei der Gruppe C hingegen korreliert der Anstieg der Körpertemperatur mit dem der Atemfrequenz.

Die Erythrozyten- die Hämatokrit- und die Hämoglobinkurven der Gruppe C unterscheiden sich von denen der Kontrollgruppen dadurch, daß die Gipfel mit zeitlicher Verzögerung bei der Gruppe C auftreten, d. h. die Hämokonzentration langsamer auftritt.

Die Gruppen A und B zeigen beim Mittleren corpusculären Volumen Schwankungen im Normbereich, während bei der

Gruppe C zum Teil erhebliche Abweichungen zu verzeichnen sind.

Die Leukozytenkurven der drei Gruppen steigen einheitlich an, zeigen jedoch unterschiedlich verteilte Hoch- und Tiefpunkte.

Bezüglich der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase finden sich in der Gruppe C fast durchgehend Normalwerte. Die Gruppen A und B liegen mit ihren Werten deutlich über der Norm, weisen jedoch fast keine Extreme auf.
Die Werte der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase lassen einen den Werten der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase analogen Verlauf erkennen.
Die Gipfel der Laktatdehydrogenase-Kurven der Gruppe C sind gegenüber denen der Gruppen A und B zeitlich verzögert. In allen drei Gruppen kommen vereinzelte Extremwerte vor.

Bilirubin, Harnstoff-N und Elektrolyte zeigen im wesentlichen keine Normabweichung.

Der Thrombozytenverlauf ist bei allen drei Gruppen ähnlich, jedoch kann man bei der mit Heparin behandelten Gruppe gegen Ende der Beobachtungszeit wieder einen Anstieg zu Normwerten erkennen, während bei den Kontrollgruppen auch nach 96 Stunden kein Anstieg festzustellen ist.

Die Quick-Zeit der Gruppe C ist normal. Die Kontrollgruppen dagegen zeigen Werte mit in den pathologischen Bereich abfallender Tendenz.

Die partielle Thromboplastinzeit verläuft bei allen drei Gruppen, von einigen Ausnahmen abgesehen, in der Norm.
Die Thrombincoagulasezeiten der Gruppe C verhalten sich, vom Ausgangswert ausgehend, gleichbleibend. Die Kontrollgruppen schwanken in ihren Werten.

Die Thrombinzeiten der Gruppe C lassen eine pathologische Tendenz erkennen, jedoch ist eine terminale Normalisierung ersichtlich. Die Gruppen A und B zeigen, von einem Extremwert der Gruppe B abgesehen, keine Abweichungen.

Die Fibrinogenwerte der Therapiegruppe verlaufen alle im Normbereich, während die Kontrollgruppen zum Teil starke pathologische Abweichungen zeigen, mit der stärksten Tendenz zur Zeitverlängerung.

Die Verlaufskurven der Faktoren II und V bewegen sich annähernd im Normbereich, wobei bei der Gruppe A stärkere Überschreitungen festzustellen sind.
Für den Faktor VII ergibt sich eine gleichstarke Verminderung in allen drei Gruppen, wobei die Tiefstpunkte bei den Kontrollgruppen zeitlich früher liegen.

5. Diskussion

5.1. Klinische Symptomatik

Insgesamt auffällig ist die spärlicher ausgeprägte klinische Symptomatik der Gruppe C, mit Ausnahme der Diurese, die hier sogar forciert auftritt.
Trotz der bei den Kontrollgruppen häufig auftretenden Oligurie kann eine beschriebene Niereninsuffizienz, soweit das laborchemisch möglich ist, ausgeschlossen werden, da Natrium, Kalium und Harnstoff-N keine Veränderungen zeigen.
Diarrhoe und Erbrechen deuten auf eine Störung des Magen-Darm-Traktes hin. Eine Schädigung darf angenommen werden, wenn Blutbeimengungen nachzuweisen sind. Da bei der Therapiegruppe kein Blut im Stuhl auftritt, scheint der Intestinaltrakt weniger schwer betroffen zu sein als bei den Kontrollgruppen.
Streckkrämpfe, Tremor und Hypersalivation lassen auf eine Schädigung des Zentralnervensystems schließen, die bei der Gruppe C aber weniger ausgeprägt ist als bei den Gruppen A und B.
Der Priapismus darf als venöse Abflußbehinderung interpretiert werden. Bei der Therapiegruppe lassen sich keine Anzeichen für einen gestörten venösen Rückfluß erkennen.
Zusammenfassend darf man sagen, daß in der Klinik ein positives Einwirken der Heparintherapie, besonders im Hinblick auf die Symptomenhäufigkeit und ihren Schweregrad, deutlich erkennbar wird.

5.2. Nicht die Gerinnung betreffende Parameter

Die hämatologischen Ergebnisse haben im wesentlichen eine Hämokonzentration erkennen lassen, die nach K r e t s c h m e r (49) ein Symptom für eine akute Intoxikation darstellt. Durch diese Hämokonzentration kann eine Anämie überdeckt werden. Bei chronischen

Vergiftungen werden indessen die Blutbildungsstätten geschädigt. Dies äußert sich in einer Zellverminderung, also einem Absinken der Erythrozyten und einer Verminderung der Leukozyten. Diese Hämokonzentration führt wahrscheinlich, neben der bei der Verbrauchskoagulopathie auftretenden Fibrinablagerung im Lumen kleiner Gefäße zu einer weiteren Verschlechterung der Perfusion in der terminalen Strombahn.
Der Anstieg des Mittleren corpusculären Volumens bei den Kontrollgruppen kann man als Membranschädigung der Erythrozytenzelle durch die Entstehung von freien Radikalen als Metabolite des 1,2-Dichloräthans oder als Folge eines Schocks ansehen (11, 29, 79).
Die auftretende Leukozytose darf als unspezifische Streßreaktion gewertet werden. Es ist experimentell am Hund bewiesen, daß den polymorphkernigen Leukozyten die Aufgabe der Beseitigung des Fibrins oder des strukturell veränderten Fibrinogens aus dem Blut zukommt (2). Außerdem wird gesagt, daß neutrophile Granulozyten nur unlösliches Fibrinogen oder Fibrin, das während der Verbrauchskoagulopathie gebildet wird, phagozytieren, nicht aber die Produkte der Fibrinolyse (3). So kann man die polymorphkernigen Leukozyten als einen Abwehrmechanismus gegen die Verbrauchskoagulopathie ansehen.
Nach Angaben in der Literatur (45) beobachtet man Transaminaseerhöhungen bei einer Reihe von oral intoxikierten Kindern nicht vor dem 2. Tag post intoxicationem. Die höchsten Werte treten in der Regel am 4. Tag ein. Die überwiegende Anzahl der bei diesen Tierversuchen ermittelten Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Verlaufskurven bewegt sich während der gesamten 4-tägigen Beobachtungszeit innerhalb des Normbereichs, wobei ein Serumenzymanstieg nach dem 4. Tag nicht auszuschließen ist.
Bei den Diagrammen, die sich deutlich im pathologischen Bereich bewegen, zeigt sich der 1. Gipfel bereits um die 6. Stunde post intoxicationem. Dieser Anstieg ist als Ausdruck einer perakuten Leberdystrophie zu werten (58).
Man kann sowohl von einer toxischen Leberzell- als auch

von einer toxischen Herzmuskelzellschädigung ausgehen, die sich in den ermittelten Enzymwerten manifestieren. Beide Organe zeigen auch bei der Obduktion pathologische Befunde, wie Dilatation der Herzhöhlen, grau-rote Verfärbung des Herzmuskels, kalkspritzerartig verteilte haemorrhagische Leberherde, teigige Leberkonsistenz und tiefgelbe Verfärbung der Leber. Die durch die ermittelten Enzymwerte bestätigte toxische Leber- und eventuell auch Herzmuskelzellschädigung wird dadurch bekräftigt, daß die schädigende Wirkung von 1,2-Dichloräthan auf die Mitochondrien bekannt ist (30, 56, 88). Bei Rattenlebermitochondrien hat man eine Störung der oxidativen Phosphorylierung nachgewiesen (66). Der bei einigen Tieren beobachtete Anstieg der Serumenzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Laktatdehydrogenase ist einerseits darauf zurückzuführen, daß 1,2-Dichloräthan die Zellmembran direkt schädigt und es somit zu einer Freisetzung der Enzyme in den Blutstrom kommt. Andererseits haben N a t s y u k und C h e k m a n (67) nachgewiesen, daß es durch die Schädigung der Zellmembranen zu einer Änderung der Menge der Nicotinamid-Coenzyme und zu einer Störung des Verhältnisses zwischen oxydierten und reduzierten Formen kommt. 1,2-Dichloräthan führt also zu einer Erniedrigung des Gesamtgehaltes an Nicotinamid-Coenzymen in der Leber, sowohl bei der oxidierten als auch bei der reduzierten Form. Da die Zellpermeabilität erwiesenermaßen an einen integren Energiestoffwechsel gebunden ist, kommt es durch diese Störung zu einem Anstieg der Serumenzyme.
Die zum Teil erhöhten Laktatdehydrogenase-Werte weisen nicht auf eine bei dieser Intoxikation eventuell zu erwartende Haemolyse hin, da sonst eine Erhöhung des Kaliumgehaltes im Serum gegeben sein müßte, die aber bei den Auswertungen nicht erkennbar ist.

5.3. Hypothesen zur Entstehung der Verbrauchskoagulopathie bei 1,2-Dichloräthanvergiftungen

Aus den aufgeführten Ergebnissen ist zu ersehen, daß eine Verbrauchskoagulopathie, wie sie von L a s c h (50) beschrieben wird, hier stattfindet. Danach ist die Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Coagulation) eine erworbene Gerinnungsstörung mit einem erhöhten Umsatz an Thrombozyten, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren. Hierbei ist zu betonen, daß die Verbrauchskoagulopathie kein Phänomen an sich ist, sondern einen intermediären pathophysiologischen Mechanismus in Kombination mit sehr verschiedenen Krankheiten darstellt.
Über die Entstehung der Verbrauchskoagulopathie, speziell bei der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation, scheint wenig bekannt zu sein.
S c h ö n b o r n und Mitarbeiter (86) stellen zur Diskussion:

a) Freisetzung von Plättchenfaktor 3 aus den Thrombozyten
b) Freisetzung von gerinnungsauslösendem Material aus aktivatorreichen Organen (Lungen, Uterus, Prostata)
c) Haemolyse: Hierbei wird ein dem Plättchenfaktor 3 ähnliches Lipoprotein, das Erythrozytin, wirksam.
d) Blockade des Retikulo-Endothelialen-Systems, das der Inaktivierung im Blut kreisender gerinnungsauslösender Substanzen dient.
e) Schockzustände mit Störungen der Mikrozirkulation. Hierbei kommt es zum Slugde-Phänomen, zu lokaler Hypoxie und Azidose mit Freisetzung gerinnungsauslösender Substanzen.

Man kann vermuten, daß von den aufgezählten Ursachen der Verbrauchskoagulopathie bei 1,2-Dichloräthan-Intoxikation wahrscheinlich die gestörte Freisetzung von Plättchen-

faktor 3 aus den Thrombozyten eine wesentliche Rolle spielt. Dies könnte durch die oben beschriebene Schädigung der Membranstrukturen durch Metabolite des 1,2-Dichloräthans erfolgen (29). Es ist anzunehmen, daß die Störung der Gerinnung unter anderem dann eintritt, wenn bei der viskösen Metamorphose der Plättchenfaktor 3 von zytoplasmatischen Strukturen der Thrombozyten an die Zellmembran gelangt. Dadurch kann wiederum eine gesteigerte Aktivierung oder Verminderung des Faktors XII und somit eine Störung des Beginns der endogenen Gerinnungskaskade einsetzen.

Die Aktivierung des Hagemann-Faktors, besonders bei Endothelzellschäden durch Endotoxin, beschreiben M a s o n, C o l m a n, K l e e b e r g und D o l a n (59, 60). Auch bei der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation kann man Endothelzellschäden beobachten (47). Diese Aktivierung des Faktors XII kennzeichnet möglicherweise den Beginn der bei der 1,2-Dichloräthanvergiftung beobachteten Verbrauchskoagulopathie. Zahlreiche Autoren diskutieren die Bedeutung des Faktors XII für die Pathophysiologie der Verbrauchskoagulopathie (14, 59, 60).

Die Störung der endogenen Gerinnungskaskade in Kombination mit der im fortgeschrittenen Stadium der Verbrauchskoagulopathie auftretenden Hyperfibrinolyse (27, 53) führt zu dem sogenannten thrombohaemorrhagischen Syndrom nach S e l y e (87), das sich bei der makroskopischen Untersuchung der Tiere morphologisch bestätigt. Es finden sich Lungenblutungen, Blutungen im Herzbeutel, Thromben im rechten Vorhof, auf der Mitralklappe und der Trikuspidalklappe, weiterhin werden Blutungsherde an der Mark-Rindengrenze der Niere und auch in der Leber sichtbar.

Der oben schon erwähnte Endothelzellschaden bei 1,2-Dichloräthan-Intoxikationen spielt wahrscheinlich bei der Ätiologie der hierbei beobachteten Verbrauchskoagulopathie eine wesentliche Rolle. Die von K o l p (47) lichtmikroskopisch beobachteten Endothelzellverfettungen nach 1,2-Dichloräthan-Vergiftungen könnten zu einer Fibrinablagerung in den kleinen Gefäßen führen, wie sie

S t e w a r t und A n d e r s o n (92) nach einer Ablösung von Endothelzellen infolge Endotoxinapplikation beobachtet haben. L e e (54) beschreibt diese Fibrinablagerung in den kleinen Gefäßen bei einer provozierten Verbrauchskoagulopathie nach Unterdrückung oder Blockade der Funktion des Retikulo-Endothelialen-Systems am Kaninchen als Folge einer Schädigung des Retikulo-Endothelialen Systems.
Es ist möglich, daß die bei der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation auftretende und beobachtete histologische Veränderung des Retikulo-Endothelialen-Systems der Leber (61, 96) durch eine Funktionseinschränkung, ebenso wie bei dem von L e e beschriebenen Experiment, zu einer Ablagerung der bei der Verbrauchskoagulopathie vermehrt anfallenden Fibrinaggregate in den kleinen Gefäßen führen.

Eine Gerinnungspotenz des Endothels weist M e e s e n (62) nach, indem er bereits unter physiologischen Verhältnissen eine intraendotheliale Ablagerung von Fibrin findet. L a s c h und Mitarbeiter (51, 52) sehen hierin eine konstante Aktivierung der Gerinnungsfaktoren in der Peripherie zum Zwecke eines protektiven Mechanismus für die Stabilisierung und Integrität der Gefäßwand.
Weiterhin kommt es bei geringfügiger Endothelzellschädigung zu einer Beeinträchtigung der Synthese und der Freisetzung des Plasminogenaktivators aus der Endothelzelle (55, 57). Man kann davon ausgehen, daß es hierdurch zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Zirlulation in den kleinen Gefäßen kommt, da sie die Fibrinablagerung durch einen weiteren Faktor begünstigt.
Eine wesentliche Rolle im Verständnis der Pathogenese der durch 1,2-Dichloräthan induzierten Verbrauchskoagulopathie spielt die Leber. Die bei den Tierversuchen bestimmten Gerinnungsfaktoren I, II, V und VII werden alle in der Leber synthetisiert. Somit kann man den Abfall dieser Gerinnungsfaktoren auch durch eine akute Leberparenchymschädigung infolge oraler 1,2-Dichloräthan-Intoxikation erklären, die durch den nicht extremen,

aber dennoch zum Teil über der Norm liegenden Anstieg der bestimmten Leberenzyme, zum Ausdruck kommt. Eine Leberschädigung zeigt sich auch makroskopisch bei den hier durchgeführten Tierversuchen.
Der Abfall ist bei dem Faktor I am stärksten ausgeprägt. Da die Aufgabe der Leber unter anderem in dem Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren und der dazugehörigen Enzyme besteht (18) und bei der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation pathologisch-histologische Veränderungen des Retikulo-Endothelialen-Systems beschrieben werden (61, 96), ist die Folge, daß ein beeinträchtigtes Retikulo-Endotheliales-System der Leber eine längere Verweildauer bedingt (19, 51, 90). Dieser Anstieg von aktivierten Gerinnungsfaktoren in der Zirkulation praedisponiert zur Verbrauchskoagulopathie.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß als ätiologische Faktoren für eine Verbrauchskoagulopathie bei der 1,2-Dichloräthan-Intoxikation in Frage kommen: direkte Schädigung der Plättchen, Freisetzung von gerinnungsauslösendem Material durch Endothelläsion und Schädigung des Retikulo-Endothelialen-Systems der Leber.
Es ist zu diskutieren, ob die hier aufgeführten, von anderen Tierspezies und vom Menschen gewonnenen Erkenntnisse über den Pathomechanismus der Verbrauchskoagulopathie, auf den Hund übertragbar sind.

5.4. Die Gerinnung betreffende Parameter

Die auffälligsten Veränderungen bei dem Vergleich zwischen der Gruppe C und den beiden Kontrollgruppen sind bei den Thrombozyten-, Fibrinogen- und Faktor-II-Verlaufskurven festzustellen.
Die Thrombozytopenie kann dadurch entstehen, daß das 1,2-Dichloräthan als Fettlösungsmittel die Thrombozytenmembran direkt schädigt (58, 85). Eine Erklärung hierfür ist, daß bei dem Metabolismus von 1,2-Dichloräthan wahrscheinlich ebenso wie bei dem des Tetrachlorkohlen-

stoffs freie Radikale auftreten. Hierbei wird ein an sich gut ausgebildeter Schutzmechanismus der Zelle überspielt, der mit Hilfe von Glutathion und anderen Reduktionsäquivalenten das Auftreten von Peroxidbildung an Fettsäureketten normalerweise verhindert. Die Desintegration der Lipide führt zur Membranschädigung am endoplasmatischen Retikulum, an den Mitochondrien und an anderen Membranstrukturen, wenn auch hier weniger deutlich (29).

Eine weitere Erklärung für die Thrombozytopenie ist die Tatsache, daß die bei einer Verbrauchskoagulopathie entstehenden Fibrinfäden für die Thrombozyten einen Stimulus zur Adhäsion und Aggregation bilden, während lösliche Fibrinmonomerkomplexe sich gegenüber den Thrombozyten indifferent verhalten (65).

In gleicher Weise haben elektronenoptische Untersuchungen von N i e w i a r o w s k i (71) gezeigt, daß nur der Vorgang der Fibrinpolymerisation die Plättchen zur Aggregation stimuliert.

Eine andere Hypothese könnte davon ausgehen, daß der normale Thrombozytenumsatz gestört ist. Die Zellen des Retikulo-Endothelialen-Systems der Leber sind verantwortlich für den normalen Thrombozytenabbau (1, 42). Da pathologisch-histologische Veränderungen bei 1,2-Dichloräthan-Intoxikationen im Retikulo-Endothelialen-System der Leber bekannt sind (61, 97), ist zu erwarten, daß eine Störung im Thrombozytenregelkreis, d. h. eine Störung der Neusynthese eintritt.

Einige Autoren lassen außerdem vermuten, daß während der Verbrauchskoagulopathie die Möglichkeit einer Elimination von normalen Thrombozyten aus dem Kreislauf durch Adhäsion an gebildetes Fibrin besteht (83, 94).

Es bleibt zu diskutieren, ob die hier genannten Möglichkeiten der Pathogenese der Thrombozytopenie, die durch 1,2-Dichloräthan induzierte Thrombozytopenie erklären können.

Es ist festzustellen, daß das bei der Gruppe C applizierte Heparin, eine effektive Wirkung auf den Verlauf der Gerinnungsparameter ausübt und somit die bei der

1,2-Dichloräthan-Intoxikation auftretende Verbrauchskoagulopathie günstig beeinflußt. Dies zeigt sich in einem gegenüber der Gruppe A verminderten Faktor-II-Abfall, wie er bei der Verbrauchskoagulopathie mit sekundärer Hyperfibrinolyse zu beobachten ist. Die Extremwerte erreichen die Faktor-II-Verläufe der Gruppe C erst um die 24. bis 72. Stunde post intoxicationem, die der Gruppe A finden sich früher. Man kann somit davon ausgehen, daß das Heparin und nach neueren Angaben in Interaktion mit Cofaktoren (9, 82, 102), den bei der Verbrauchskoagulopathie vermindert auftretenden Faktor II über eine Wirkung auf Schlüsselfaktoren des endogenen Gerinnungssystems beeinflußt. Dies geschieht nach Angaben in der Literatur (15, 81, 102) über eine Faktor XI-, IX-, X- und XII-Neutralisation. Diese Neutralisation von verschiedenen Faktoren, beziehungsweise deren aktivierte Formen durch das Heparin ist, abgesehen von der des Faktors XII, experimentell gesichert. Aus den oben genannten Angaben geht hervor, daß die physiologischerweise hemmende Wirkung der Heparincofaktoren auf die Gerinnungsfaktoren XI, X und IX durch Heparin aktiviert wird.

Der Faktor VII, in der Leber synthetisiert und von Vitamin K abhängig, weist in allen Gruppen eine gleichstarke Verminderung auf. Hieraus ist zu schließen, daß 1,2-Dichloräthan eine Leberfunktionsstörung verursacht, da der Faktor VII ein wichtiger Indikator für derartige Störungen ist. Hier ist diese durch Heparin nicht beeinflußbar.

Der Faktor V zeigt bei der Kontrollgruppe A signifikante Abweichungen zur Vergleichsgruppe C, wie sie bei der Verbrauchskoagulopathie auftreten. Bei dem Faktor-V-Verlauf ist wie bei dem des Faktors I (Fibrinogen), der bei der Gruppe C fast unverändert verläuft, der Einfluß des Heparins erkennbar.

Die Verminderung der Quick-Werte steht im Einklang mit den ermittelten Erniedrigungen der Faktoren I, II, V und VII. Diese Konstellation der hier ermittelten Ge-

rinnungswerte ist typisch für die von L a s c h (50) definierte Verbrauchskoagulopathie.
Das bei dem Verlauf der Thromboplastinzeiten beobachtete Phänomen einer deutlich größeren Streuung der Einzelwerte 24 Stunden nach Giftgabe bei den Tieren der Gruppe A kommt bei den PTT-Werten verstärkt zum Ausdruck. Die Tiere mit niedriger Giftdosis haben gerade in diesen ersten 24 Stunden in der Mehrzahl stark verlängerte Zeiten im Vergleich zum Ausgangswert. Die Gruppe B mit hoher Giftdosis weist diese Veränderung nicht auf.

Die Thrombincoagulasewerte verlaufen bei der Gruppe C unverändert, während bei der Gruppe A ein ähnlicher Verlauf wie bei den PTT-Werten der gleichen Gruppe festzustellen ist. In der Gruppe A findet sich somit ein starker Hinweis für eine Verbrauchskoagulopathie, die in der heparinbehandelten Gruppe weitgehend unterdrückt ist.

6. Statistik

Tab. 1: Normalwerte des Hundes

Parameter	Normalwertebereich beim Hund
Blutvolumen	92 ml/kg oder 8,10 % des Körpergewichtes
Erythrozyten	5,5-8,5 Mill./Mikroliter Blut; $\bar{x}$=6,8
MCV	66-77 Mikrokubikmeter; $\bar{x}$=69,8
Hämoglobin	12-18 g %
Hämatokrit	30-65 %
Thrombozyten	2,0-9,0 x 10^5/Mikroliter Blut; $\bar{x}$=4,7
Leukozyten	6000-18000/Mikroliter Blut; $\bar{x}$=11000
PTT	bis 45 Sek. (14-25 Sek.)
Quick	7-12 Sek.
Thrombinzeit	14,5 Sek. (11-18 Sek.)
Faktor II	12,25-17,50 Sek.
Faktor V	12,75-18,75 Sek.
Faktor VII	11-24 Sek.
Natrium	137-149 mval/l Serum
Kalium	3,7-5,8 mval/l Serum
Harnstoff-N	10-20 mg/100 ml Serum
Bilirubin	0,1-1,0 mg/100 ml Serum
GOT	weniger als 23 U/l
GPT	weniger als 22 U/l
LDH	weniger als 600 U/l

(12, 16, 20, 43, 48, 63, 70)

Tab. 2: Letalität von Beagle-Hunden nach Intoxikation mit 1,2-Dichloräthan (DCE) mit und ohne Heparinbehandlung

Gruppe	DCE-Dosis	Heparin	überlebt	verstorben
A	0,3 ml/kg	nein	2	2
B	0,5 ml/kg	nein	0	4
C	0,5 ml/kg	ja	4	0

Tab. 3: Gerinnungsbefunde bei Beagle-Hunden vor und 12 Stunden nach Intoxikation mit 1,2-Dichloräthan (DCE) mit und ohne Heparinbehandlung

($\bar{x}$ = Mittelwert, S_x = Standardabweichung)

* $p < 0,05$, Wilcoxon-Test

Parameter	Einheit	vor Intoxikation		12 Stunden nach Intoxikation			
				Gruppe A		Gruppe C	
		$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x	$\bar{x}$	S_x
Thrombozyten	$x10^3/mm^3$	244	60	148	38	154	55
Thromboplastin	sec	10,09	1,07	11,48	1,44	10,88	1,0
PTT	sec	20,88	1,96	24,38	2,59	23,38	0,8
Thrombinkoagulase	sec	10,41	0,94	15,30	5,38	12,50	1,3
Fibrinogen	sec	11,35	2,82	19,03	5,58*	9,25	0,5*
Faktor II	sec	16,70	1,60	22,03	4,96	18,65	1,9
Faktor V	sec	15,22	1,07	20,58	3,05*	16,30	1,0*
Faktor VII	sec	14,68	2,35	18,30	1,55	16,83	2,3

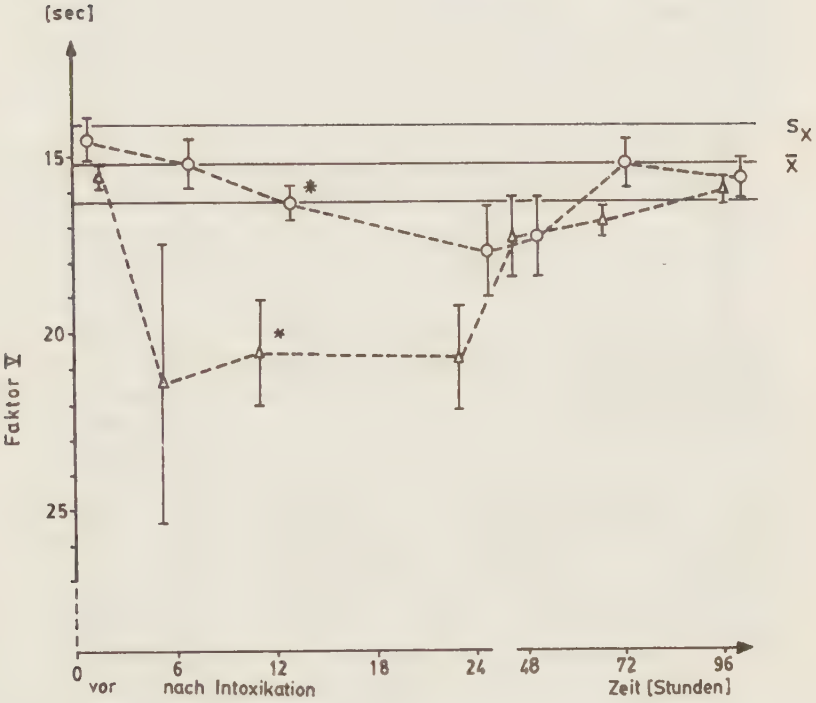

Abb. 61: Wilcoxon-Test für Faktor V

Faktor V zeigt bei der Kontrollgruppe für den Zwölf-Stunden-Wert, trotz der kleinen Fallzahlen, nach dem Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe C, wie er bei einer Verbrauchskoagulopathie auftritt.

Gruppe A Gruppe C * $p < 0{,}05$

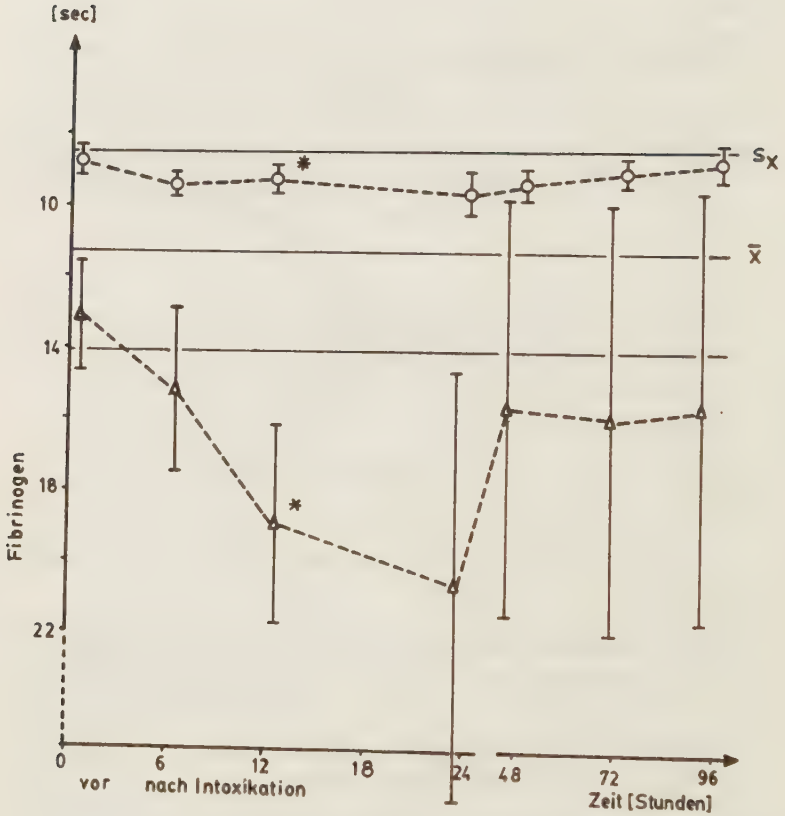

Abb. 62: Wilcoxon-Test für Fibrinogen

Beim Fibrinogen der Kontrollgruppe A findet sich für den Zwölf-Stunden-Wert nach dem Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied zur Therapiegruppe C.

Gruppe A Gruppe C * $p < 0,05$

7. Zusammenfassung

Der halogenierte Kohlenwasserstoff 1,2-Dichloräthan wird in Medizin, Gewerbe und Haushalt benutzt. Er gehört zur Gefahrenklasse I der organischen Lösungsmittel und ruft cutane, inhalatorische und orale Intoxikationen hervor. Von der Vergiftung betroffen werden primär Verdauungstrakt und -organe, Kreislauf und Nervensystem, außerdem Atmungsorgane, Nieren und Haut. Die Symptomatik besteht beim Menschen in Excitation, Narkose, Brechdurchfall, Leberschwellung, Oligurie, Tachykardie, Arrhythmie, Bronchitis und Hypotonie. Bemerkenswert ist, daß ein symptomfreies Intervall von einer Dauer zwischen 5 und 25 Stunden vorausgehen kann.
Die Letalität beträgt nach Untersuchungen aus der DDR trotz Intensivtherapie ca. 25 %. Diese hohe Mortalitätsrate hat man an der hiesigen Universität seit 1973 durch eine kombinierte Hyperventilations- und Antikoagulationstherapie auf 10,5 % gesenkt.

In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Untersuchung dieser Antikoagulationstherapie als Teilaspekt.
Die bei den hier durchgeführten Versuchen verwendeten Beagle-Hunde verteilen sich auf 3 Gruppen mit je 4 Tieren. Die Kontrollgruppe A erhält 0,3, die Kontrollgruppe B 0,5 ml/kg 1,2-Dichloräthan. Die Therapiegruppe C erhält 0,5 ml/kg 1,2-Dichloräthan und eine Stunde nach Vergiftung 500 E Heparin/kg/die.
Die untersuchten Parameter setzen sich aus klinischen Beobachtungen, hämatologischen und chemischen Blutuntersuchungen, einem umfangreichen Gerinnungsstatus sowie einer makroskopisch-anatomischen Untersuchung zusammen.

Es lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:
Bezüglich der Klinik sind annähernd alle Symptome in Häufigkeit und zum Teil auch im Schweregrad bei den mit Heparin behandelten Tieren weniger stark ausgeprägt. Dies kommt besonders zum Ausdruck bei Symptomen, die vom

Intestinaltrakt und vom Zentralnervensystem abhängen. Die beobachtete Symptomatik stellt sich bei den Kontrollgruppen innerhalb der ersten 15 Stunden ein, bei den therapierten Tieren jedoch erst 3 bis 21 Stunden später.

Die Untersuchungen zur Hämatologie zeigen, daß Erythrozytenzahlen, Hämatokrit und Hämoglobin bei den Kontrollgruppen in analoger Weise stark ansteigen, während bei der Therapiegruppe Anstieg und Erreichen von Maxima verzögert sind. Hier entwickelt sich folglich eine Hämokonzentration, die bezüglich der Perfusion in der terminalen Strombahn der Gefäße zu einer Verschlechterung führt. Eine bei dieser Intoxikation auftretende Verbrauchskoagulopathie wird durch die Hämokonzentration begünstigt. Diese Erscheinungen sind bei der Gruppe C deutlich geringer ausgeprägt.

Der Anstieg des Mittleren Corpusculären Volumens ist wohl auf eine Membranschädigung zurückzuführen. Hier finden sich deutliche Veränderungen nur bei der Therapiegruppe.

Die Leukozytenzahlen steigen kontinuierlich an, wohl als Folge einer unspezifischen Streßreaktion.

Die klinische Chemie mit den Leberenzymen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Laktatdehydrogenase sowie Bilirubin, Harnstoff, Natrium und Kalium erbringt keine signifikanten Ergebnisse.

Die Gerinnungsbefunde zeigen ein starkes Absinken der Thrombozytenzahlen bei allen Tieren. In der Folge ist nur bei den therapierten Tieren eine gewisse terminale Annäherung an die Ausgangswerte zu erkennen. Die Quickzeiten der Kontrolltiere weisen eine pathologische Tendenz auf, während die Zeiten der Therapiegruppe in der Norm bleiben.

Erwartungsgemäß bestätigen die verlängerten Zeiten der Faktoren I, II, V und VII den Verlauf der Quickwerte. Beim Fibrinogen finden sich bei der Gruppe C Normalwerte, während die Zeiten besonders bei der Gruppe B stark verlängert sind.

Auch bei den Faktor-II-Verläufen zeigt die Therapie-

gruppe Normalwerte; bei der Gruppe A finden sich dagegen die stärksten Zeitverlängerungen.
Trotz der kleinen Fallzahlen und der unterschiedlichen Mengen von 1,2-Dichloräthan sind die Unterschiede für Fibrinogen und Faktor V statistisch gesichert.
Bezüglich Faktor VII sind in allen Gruppen ähnliche Verläufe zu erkennen.
Abschließend kann gesagt werden, daß die Verläufe der Faktoren I, II, V und VII, wie die der Thrombozyten, typisch sind für die Veränderungen bei einer Verbrauchskoagulopathie.
Bei der Obduktion der Tiere zeigt sich, daß Lungen-, Herz-, Leber- und Nierenschädigungen bei der Therapiegruppe im Gegensatz zu den Kontrollgruppen kaum ausgeprägt sind.

Wie aus den oben genannten Ergebnissen zu ersehen ist, nimmt die Intoxikation bei den therapierten Tieren, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, einen weniger schweren Verlauf bezüglich der klinischen Symptome, der hämatologischen Parameter und der makroskopisch-anatomischen Befunde. Daraus darf man auf eine positive Wirkung des Heparins schließen.
Besonders aufschlußreich erweist sich der Gerinnungsstatus. Hier ist klar zu ersehen, daß sich bei allen Gruppen eine Verbrauchskoagulopathie abspielt, die bei den therapierten Tieren gegenüber den Kontrolltieren deutlich milder ausgeprägt ist. Dabei ist der günstige Einfluß des Heparins zu erkennen.
Die Tierversuche haben gezeigt, daß bei 1,2-Dichloräthan-Intoxikationen das Gerinnungssystem am ehesten betroffen und verändert ist. Dabei unterdrückt das Heparin das Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie. Positive Befunde nehmen an Schwere und Häufigkeit ab, wobei gleichzeitig die Letalität gesenkt wird. Somit erscheint die Antikoagulationstherapie sehr wirkungsvoll.
Diese in Tierversuchen erhobenen Befunde stimmen mit klinischen Beobachtungen am Menschen überein.

8. Literaturverzeichnis

(1) Aster, R. H., Jandl, J. H.:
Platelet sequestration in man
I. Methods
J. Clin. Invest. 43 (1964) 843

(2) Barnhart, M. I., Forman, W. B.:
The cellular localization of fibrinogen as revealed by the flurescent antibody technique
Vox. Sang. (Basel) 8 (1963) 461

(3) Barnhart, M. I., Cress, D. C., Vettvaino, A.:
Cell fates of fibrin and products of fibrinolysis
Fed. Proc. 26 (1967) 538

(4) Barsoum, G. S., Saad, K.:
Relative Toxicity of certain chlorine Derivatives of the aliphatic series
Quart. J. Phasm. Pharmacol. 7 (1934) 205

(5) Bertram, H. P., Kemper, F. H.:
Halogenierte Kohlenwasserstoffe in der Umwelt
Dtsch. Aerztebl. 3 (1977) 157

(6) Bloch, W.:
Zwei Intoxikationen durch Dichloräthan bei Verwendung als Berauschungsmittel
Schweiz. med. Wschr. 42 (1946) 1078

(7) Borbély, F.:
Vergiftungen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe
in: Baader, E. W.: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin
Urban- und Schwarzenberg - Verlag, Berlin - München-Wien 1961, S. 454

(8) Brass, K.:
Über tödliche Dichloräthanvergiftung
Dtsch. med. Wschr. 17 (1949) 553

(9) Briginshaw, G. F., Shanberge, J. N.:
Identification of two distinct heparin cofactors in human plasma
Separation and partial purification
Arch. Biochem. Biophys. 161 (1974 a) 683

(10) Brugsch, H., Klimmer, O. R.:
Vergiftungen im Kindesalter
Enke-Verlag, Stuttgart 1966, S. 104

(11) Chopra, P., Roy, S., Ramalinggaswami, V., Nayak, N. C.:
Mechanism of carbon tetrachloride hepatotoxicity. An in vivo study of its molecular basis in rats and monkeys
Lab. Invest. 26 (1972) 716

(12) Clark, C. H., Woodley:
A comparison of blood volumes as measured by rose bengal, T - 1824 (Evans blue), radio chromium - tagged crythrozytes, and a combination of the latter two
Am. J. Vet. Res. 20 (1959) 1067

(13) Clauss, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens
Acta Haemat. 17 (1957) 237

(14) Colman, R.W., Mattler, L., Sherry, S.:
Studies on the praekallikrein - kallikrein enzyme system of human plasma
I. Isolation and purification of plasma kallikreins
J. Clin. Invest. 48 (1969) 11

(15) Damus, P. S., Hicks, M., Rosenberg, R. D.:
Anticoagulant action of heparine
Nature 246 (1973) 355

(16) Dawson, A. B., Evans, H. M., Whipple, G. H.:
Blood volume studies
III. Behavior of Large Series of Dyes
Introduced into the Circulating Blood
Am. J. Physiol. 51 (1920) 232

(17) Dehler, O.:
Toxikologische und arbeitshygienische Bedeutung
des Dichloräthans
in: Holstein, E.: Berufliche Erkrankungen durch
Lösungsmittel und andere arbeitsmedizinische Probleme
Barth-Verlag, Leipzig 1957, S. 78

(18) Deykin, D.:
The role of the liver in serum induced hyper-
coagulability
J. Clin. Invest. 45 (1966) 256

(19) Deykin, D., Cochios, F., De Camp, G., Lopez, A.:
Hapatic removal of activated Factor X by the
perfused rabbit liver
Am. J. Physiol. 214 (1968) 414

(20) Dodds, W. J., Kaneko, J. J.:
Haemostasis and blood coagulation
in: Kaneko, J. J., Cornelius, C. E.: Clinical
biochemistry of domestic animals, second Edition
Academic Press, New York 1971, S. 124

(21) Dürwald, W.:
Eine tödliche Dichloräthanvergiftung
Arch. Toxicol. 144 (1954/55)

(22) Dutz, H., Eckhardt, D., Lachhein, L., Althans, P., Gerhardt, W., Houda, W., Jungmann, K., Kallas, W., Klimpel, L., Klinkmann, H., Lemke, E., Müller, D., Otto, U., Precht, K., Rohmann, E., Thieler, H., Tredt, H. J., Zenker, K.:
Therapie akuter exogener Vergiftungen mit Hilfe von Hämo- und Peritonealdialyse und Ergebnisse dieser Behandlung in der DDR von 1959-1968
Dtsch. Gesdh. Wes. 31 (1970) 1437

(23) Dyke, van R. A., Chenowth, M. B.:
The metabolism of volatile anaesthetics
II In vitro metabolism of methoxy-flurane and halothane in rat liver slices and cell fractions
Biochem. Pharm. 14 (1965) 603

(24) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie:
Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8 (1970) 658

(25) Fawcett, J. K., Scott, J. E.:
A rapid and precise method for the determination of urea
J. Clin. Pathol. 13 (1960) 156

(26) Feissly, R., Lüdin, H.:
Mikroskopie par contrastes de phases; applications à l'hématologie
Rev. Hémat. 4 (1949) 481

(27) Fletcher, A. P., Alkjaersic, N., Sherry, S.:
Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states
I. The significance of the fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products
J. Clin. Invest. 41 (1962) 896

(28) Flury, F., Zangger, H.:
Lehrbuch der Toxikologie
Springer-Verlag, Berlin 1928, S. 120

(29) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bd. I
Wissenschafts-Verlag, Mannheim 1975, S. 581

(30) Francavilla, A., Albano, O., Meduri, B., Panella, C.:
Effect of CCl_4 on Mitochondrial Oxidation and ATP levels in rat liver
Clin. Chem. Acta 30 (1970) 415

(31) Freundt, K. J., Eberhardt, H., Walz, U. M.:
Tödliche perorale Vergiftung mit 1,2-Dichloräthan und 2,2-Dichlordiäthyläther
Int. Arch. Gewerbepath. 20 (1963) 41

(32) Gebler, K.:
Symmetrisches Dichloräthan
Dtsch. Gesdh. Wes. 15 (1960) 1473

(33) Heppel, L. A., Porterfield, V. T.:
Enzymatic dehalogenation of certain brominated and chlorinated compounds
J. Biol. Chem. 176 (1948) 763

(34) Hinkel, G. K.:
Orale Dichloräthanvergiftungen bei Kindern
Dtsch. Gesdh. Wes. 20 (1965) 1327

(35) Hofmann, H. Th., Birnstiel, H., Jobst, P.:
Zur Inhalationstoxicität von 1,1- und 1,2-Dichloräthan
Arch. Toxikol. 27 (1971) 248

(36) Hueper, W. C., Smith, C.:
Fatal Ethylene Dichlorid Poisoning
Am. J. Med. Sci. 189 (1935) 778

(37) Jendrassik, L., Grof, P.:
Verfahren zur photometrischen Bestimmung des Bilirubins im Harn
Biochem. Z. 297 (1938) 81

(38) Joachimoglu, G.:
Vergleichende Untersuchungen über die antiseptische Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens
Biochem. Z. 124 (1921) 130

(39) Jordi, A.:
Gewerbliche Vergiftungen durch symm. 1,2-Dichloräthan
Z. Unfallmed. Berufskr. 37 (1944) 131

(40) Kappeler, R.:
Das Verhalten von Faktor V im Serum unter normalen und pathologischen Bedingungen
Z. Klin. Med. 153 (1955) 103

(41) Karmen, A., Wroblewski, F., La Due, J. S.:
Transaminase activity in human blood
Appendix: note on spectrophotometrie assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum
J. Clin. Invest. 34 (1955) 126

(42) Kinlough, R. L., Davey, M. G., Lander, H.:
An evaluation of anticoagulant solutions used in the preparation of platelet concentrates
Transfusion 6 (1966) 213

(43) Kirk, R. W.:
Current Veterinary Therapy, Bd. V
Saunders-Verlag, Philadelphia 1974, S. 993

(44) Kistler, G. H., Luckhardt, A. B.:
The Pharmakology of some Ethylene-Halogen Compounds
Anaesth. Analg. 8 (1929) 65

(45) Klare, B., Stein, G., Gerhardt, W.:
Vergiftungen mit Halogenkohlenwasserstoffen bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mittels Austauschtransfusion oder Haemodialyse
Dtsch. Gesdh. Wes. 15 (1970) 690

(46) Koller, F., Loeliger, A., Duckert, F.:
Experiments on a new clotting factor
Acta Haemat. 6 (1951) 1

(47) Kolp, L.:
Dichloräthanvergiftung bei einem zwei- und einem vierjährigen Kind durch Genuß von Nervenbalsam
Dtsch. Gesdh. Wes. 18 (1963) 1628

(48) Kraft, W., Dürr, U. M.:
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze, Pferd
Schaper-Verlag, Hannover 1975, S. 136

(49) Kretschmer, R.:
Hämatologische Symptome bei Lösungsmittelvergiftungen
in: Holstein, E.: Berufliche Erkrankungen durch Lösungsmittel und andere arbeitsmedizinische Probleme
Barth-Verlag, Leipzig 1957, S. 25

(50) Lasch, H. G., Huth, K., Heene, D. L., Müller-Berghaus, G., Hördes, M. H., Janzarik, H., Mittermayer, C., Sandritter, W.:
Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 715

(51) Lasch, H. G., Roka, L.:
Zur Prothrombinbildung in der Leber
Z. Physiol. Chem. 30 (1953) 294

(52) Lasch, H. G., Roka, L.:
Über den Bildungsmechanismus der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII
Klin. Wschr. 32 (1954) 460

(53) Lasch, H. G., Heene, D. L., Huth, K., Sandritter, W.:
Pathophysiology, Clinical Manifestation and Therapy of Consumption-Coagulopathy ("Verbrauchskoagulopathie")
Am. J. Cardiol. 20 (1967) 381

(54) Lee, L.:
Reticuloendothelial clearence of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction
J. Exp. Med. 115 (1962) 1065

(55) Lipinski, B., Novak, A., Gurewich, V.:
The organ distribution of J-125-fibrin in the generalised Shwartzman reaction and its relation to leucocytes
Br. J. Haematol. 28 (1974 b) 221

(56) Lyakhovich, V. V., Dolgov, A. V., Mishin, V. M.:
Functional and structural changes in liver mitochondria of rats due CCl_4-intoxication
II. Respiratory chain and Iontransporte
Pharmakol. Toxikol. 2 (1972) 243

(57) Margaretten, W. H., Zunker, O., Mc Kay, D. G.:
Production of the generalised Shwartzman reaction in pregnant rats by intravenous thrombin
Lab. Invest. 12 (1964) 552

(58) Martin, G., Knorpp, K., Huth, K., Heinrich, F., Mittermayer, C.:
Zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Dichloräthanvergiftung
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 2002

(59) Mason, J. W., Colman, R. W.:
The role of Hageman factor in disseminated intravascular coagulation induced by septicaemia, neoplasia and liver disease
Thromb. Diath. Haemorrh. 26 (1971) 325

(60) Mason, J. W., Kleeberg, U., Dolan, P., Colman, R. W.:
Plasma Kallikrein and Hageman factor in Gram-negative bacteriaemia
Ann. Intern. Med. 73 (1970) 545

(61) Mc Nally, WM. D., Fostvedt, G.:
Ethylene Dichloride
Industr. Med. Surg. 10 (1941) 373

(62) Meesen, H.:
Zur Pathogenese der Coronarthrombose
Wien. Z. Inn. Med. 39 (1958) 41

(63) Melby, E. C. Jr., Altman, N. H.:
Handbook of Laboratory Animal Science
Vol. II (1974) 375

(64) Menschik, H.:
Akute Inhalationsvergiftungen mit symmetrischem Dichloräthan
Int. Arch. Gewerbepath. 15 (1957) 241

(65) Müller-Berghaus, G., Heinrich, D.:
Fibrin monomer and platelet aggregation in vitro and in vivo
Br. J. Haemat. 23 (1972) 177

(66) Natsyuk, M. V., Chernukha, F. S., Basenko, G. A.:
Otsenka tiazhesti toksicheskikh porazhenii pecheni pri ostrykh otravleniiakh khloriro vannymi uglevodorodami po izmeneniiu aktivnosti aminotransferaz i sorbitdehydrogenazy
Gig. Tr. Prof. Zabol. 53 (1974) 18

(67) Natsyuk, M. V., Chekman, I. S.:
Content of Nicotinamide Coenzymes in the Liver and Myokardium of Rats poisoned with Dichlorethane
Byulleten' Experimental'noi Biologii i Meditsiny 79 (1975) 58

(68) Neumann, S., Schmitz, H. H.:
Wie aktiv soll der Arzt bei Vergiftungen im Kindesalter werden?
Dtsch. Gesdh. Wes. 24 (1969) 595

(69) Nicaisee, A.-M., Pebay-Peyroula, F.:
Elimination pulmonaire des toxiques mesure-applications toxicologiques
Europ. J. Toxicol. Environ. Hyg. 5 (1970) 300

(70) Niemand, H. G.:
Praktikum der Hundeklinik, 2. Auflage
Parey-Verlag, Berlin 1972, S. 88

(71) Niewiarowski, S. E., Regoeczi, E., Stewart, G. J., Senyi, A. F., Mustard, J. F.:
Platelet interaction with polymerizing fibrin
J. Clin. Invest. 51 (1972) 685

(72) Petrich, C., Göbel, U., Lemburg, P., Sprock, I.:
Hyperventilations- und Antikoagulationstherapie bei akuter Intoxikation mit halogenierten Kohlenwasserstoffen
In: U. Göbel, Erworbene Gerinnungsstörungen im Kindesalter
Ferd. Enke, Stuttgart 1977, S. 172

(73) Plötz, W.:
Vergleichende Untersuchungen über die haemolytische Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens
Biochem. Z. 103 (1920) 243

(74) Pothmann, R., Lemburg, P., Sprock, I., Göbel, U.:
Hyperventilationsbehandlung bei oraler Vergiftung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen
In: P. Emmerich, Pädiatrische Intensivmedizin, Mainz 1975
Thieme-Verlag, Stuttgart 1977, S. 229

(75) Precht, K., Hagemann, I.:
"Hämodialyse bei einer Intoxikation durch Heilpunkt-Rheumaeinreibung" (1,2-Dichloräthanvergiftung)
Dtsch. Gesdh. Wes. 20 (1965) 2305

(76) Proctor, R. R., Rapaport, S. I.:
The partial throboplastin time with Kaolin
Am. J. Clin. Pathol. 26 (1961) 212

(77) Quick, A. J.:
The Assay and Properties of Labile Faktor (Faktor V)
J. Clin. Pathol. 13 (1960) 457

(78) Quick, A. J.:
Haemorrhagie Diseases and Thrombosis
Lea and Febiger, Philadelphia 1957, S. 375

(79) Recknagel, R. O.:
Carbontetrachloride hepatotoxicity
Pharmacol. Rev. 19 (1967) 145

(80) Reinfried, H.:
Über tödliche Vergiftungen durch Trinken 1,2-dichloräthanhaltiger Einreibemittel
Dtsch. Gesdh. Wes. 13 (1958) 778

(81) Rosenberg, R. D.:
The effect of heparin on Faktor XI a and plasmin
Thromb. Diath. Haemorrh. 33 (1974) 51

(82) Rosenberg, R. D., Damus, P. S.:
The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor
J. Biol. Chem. 246 (1971 b) 3712

(83) Salvedio, E., Crosby, W. H.:
Thrombocytopenia after intravenous injection of india ink
J. Lab. Clin. Med. 81 (2960) 711

(84) Schmidt, E., Schmidt, F. W.:
Methods and value of determination of glutamic acid dehydrogenase activity in the serum
A contribution to the importance of examination of enzyme relation in the serum
Klin. Wschr. 40 (1962) 962

(85) Schönborn, H., Prellwitz, W., Baum, P.:
Verbrauchskoagulopathie bei 1,2-Dichloräthanvergiftung
Klin. Wschr. 13 (1970) 822

(86) Schönborn, H., Prellwitz, W., Schuster, H. P., Baum, P., Poeplau, W., Brodersen, Ch.:
Verbrauchskoagulopathien bei exogenen Vergiftungen
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 2478

(87) Selye, H.:
Hypersensitivity to cold
Science 149 (1965) 201

(88) Shamrai, E. F., Selezneva, A. K.:
Vliianie galas Korvina na dy Khanie i okis litel'
noe fosforili rovanie mitokhondrii pecheni zhivotnykh
s indutsiro vannymi opukholiami
Vopr. Med. Khim. 5 (1969) 512

(89) Soulier, J. P., Prou, O., Halle, L.:
Further studies on thrombin-coagulase
Thromb. Diath. Haemorrh. 23 (1970) 37

(90) Spaet, T. H., Horowitz, H. I., Zucker-Franklin, D.,
Cintron, J., Bienzenski, J. J.:
Retikuloendothelial clearence of blood thrombo-
plastin by rats
Blood 17 (1961) 196

(91) Stewart, C. P., Stolmann, A.:
Toxikology, Mechanisms and Analytical Methods
Academic Press New York - London (1960) 29

(92) Stewart, G. J., Anderson, M. J.:
An ultrastructural study of endotoxin - induced
damage in rabbit mesenteric arteries
Br. J. Exp. Path. 52 (1971) 75

(93) Stuhlert, H.:
Tödliche Vergiftung durch Äthylenchlorid
Dtsch. Med. Wschr. 74 (1949) 1542

(94) Tait, J., Elvidge, A. R.:
Effect upon platelets and on blood coagulation of injecting foreighn particles into the blood stream
J. Physiol. 62 (1926) 129

(95) Trobisch, H.:
Die Plasmathrombingerinnungszeit (Thrombinzeit)
Laboratoriumsblätter Behringwerke 4 (1969) 28

(96) Weiss, F.:
Über tödliche Vergiftung durch Trinken 1,2-dichloräthanhaltiger Einreibemittel
Dtsch. Gesdh. Wes. 13 (1958) 185

(97) Weiss, F.:
Tödliche orale Vergiftungen durch Dichloräthan
Int. Archiv Gewerbepath. 15 (1957) 253

(98) Williams, R. T.:
Detoxikation mechanisms, second Edition
Chapman-Verlag, London 1959, S. 25

(99) Wirtschafter, Z. T., Schwartz, E. D.:
Acute Ethylene Dichloride Poisoning
J. Indust. Hyg. Toxicol. 21 (1939) 126

(100) Wright, W. H., Schaffer, J. M.:
Critical Anthelmintic tests of chlorinated alkyl Hydrocarbons and a correlation between the Anthelmintic efficacy, chemical structure and physical properties
Am. J. Hyg. 16 (1932) 325

(101) Wroblewski, F., La Due, J. S.:
Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91 (1956) 569

(102) Yin, E. T., Wessler, S., Stoll, P. J.:
Identity of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor
J. Biol. Chem. 246 (1971 b) 3712

(103) Zucker, S., Cathey, M. H., Sox, P. J.:
Standardization of laboratory test for controlling anticoagulant therapy
Am. J. Clin. Pathol. 53 (1970) 348

Herrn Prof. Dr. U. Göbel danken wir für die freundliche Überlassung des Themas und für seine unterstützende Beratung.

Für die stete Hilfsbereitschaft und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. G. Arnold, Herrn Dr. H. J. Bieniek, sowie den Damen des Gerinnungslabors Frau Rausch-Kremer, Frau Schilling und Frau Senger.

Lebenslauf

Am 8.2.1942 wurde ich, Wolf Dohse, in Hamburg als Sohn des Chemikers Dr.-Ing. Kurt Dohse und seiner Ehefrau Ivy, geb. Fuchs, geboren.

Seit dem 1.4.1948 besuchte ich die Volksschule in Holm-Seppensen (Kreis Harburg), ab 1950 in Mönchengladbach die evangelische Volksschule an der Knopsstraße und ab 1953 das Math. Nat. Gymnasium dieser Stadt.

Infolge einer durch Unfall bedingten Kopfverletzung mußte ich 1954 den Schulbesuch für mehrere Jahre unterbrechen.

Ostern 1962 setzte ich meine Schulausbildung in Düsseldorf an der Privatschule Dr. Halbach fort, weil ich aufgrund meines Alters von keiner öffentlichen Tagesschule aufgenommen wurde. Hier bestand ich 1963 extern die Prüfung für die Realschulreife. Die Dr. Halbachschule besuchte ich bis Ende der Unterprima.

Als Volontär arbeitete ich dann an der Deutschen Bank in Mönchengladbach und besuchte gleichzeitig 1966 das Abendgymnasium des Kreises Kempen-Krefeld in Waldniel, wobei ich zwei Semester übersprang. Ich unterbrach den Besuch des Abendgymnasiums, um in Nürnberg an der Schule für Rundfunktechnik eine Berufsausbildung als Bildtechniker zu beginnen.

Nach einem Jahr wollte ich den Ausbildungsstand verbessern durch die Ausbildung zum Ingeniuer für Nachrichtentechnik in Krefeld. Hierzu absolvierte ich ein Praktikum von zwei Jahren in verschiedenen Betrieben. Durch die gerade zu diesem Zeitpunkt einsetzenden Ingenieurstreiks und die Ungewißheit für diesen Beruf setzte ich endgültig meine Ausbildung am Abendgymnasium fort, welches inzwischen nach Dülken umgezogen war. Dort machte ich am 15.6.1971 mein Abitur.

Anschließend bewarb ich mich für das Medizinstudium an der Universität Heidelberg, wo ich zum WS 1971 angenommen wurde. Im Laufe des dortigen Studiums legte ich am 28.9.1972 die Prüfung für das Vorphysikum und am 19.9.1974 die ärztliche Vorprüfung ab.

Seit dem SS 1975 studiere ich an der Universität Düsseldorf. Dort bestand ich am 30.3.1976 den 1. und am 31.8.1978 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Lebenslauf

Am 13. Juli 1951 wurde ich als erstes Kind des Bundesbahnarbeiters Karl-Heinz Deutschle und seiner Ehefrau Emilie, geborene Lambert, in Worms geboren.

Ostern 1958 wurde ich in die Volksschule Worms-Hochheim eingeschult. Nach der sechsten Klasse wechselte ich im April 1964 auf das Aufbaugymnasium in Bensheim, wo ich am 16. Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1.10.1970 wurde ich zum 2. Flugabwehrbataillon V in Lorch / Rheingau eingezogen, in dem ich bis zum 11. November 1971 den Wehrdienst ableistete.

Danach studierte ich an der Justus Liebig Universität in Gießen ein Semester Veterinärmedizin, um dann am 15. April 1972 das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf aufzunehmen.

Im November 1978 legte ich den 3. Teil des Staatsexamens ab und arbeite seit dem 1.1.1979 als Assistenzarzt in der gynäkologischen Abteilung des ev. Krankenhauses in Düsseldorf-Mettmann.